

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

STÉROÏDES FLUORÉS : NOUVELLE TRANSPOSITION
DANS LA SÉRIE DE WESTPHALEN.

par

Jean - Claude BRIAL

Licencié ès Sciences
Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 18 Octobre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury :	M. M. MOUSSERON,	Président
	M. F. WINTERNITZ,	} Assesseurs
	Mme M. MOUSSERON - CANET,	
	M. G. LAMATY,	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555618_0003

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

STÉROÏDES FLUORÉS : NOUVELLE TRANSPOSITION
DANS LA SÉRIE DE WESTPHALEN

par

Jean Claude BIAL

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 18 Octobre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury :	M. M. MOUSSERON,	Président
	M. F. WINTERNITZ,	} Assesseurs
	Mme M. MOUSSERON - CANET,	
	M. G. LAMATY,	

Doyen A. CASADEVALL

Délégué au Conseil de l'Université
Premier Assesseur Ch. SAUVAGE

Délégué au Conseil de l'Université
Deuxième Assesseur P. DUMONTET

Directeur du Collège Scientifique Universitaire de PERPIGNAN J. RABINOVITCH

Directeur de l'I.P.E.S. M. MAURIN

Chef des Services Administratifs E. SIAU

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Professeurs titulaires :

M.	M.	MOUSSERON	Chimie Organique
M.	L.	EMBERGER	Botanique
M.	J.P.	ROIG	Physique
M.	P.	CHATELAIN	Minéralogie & Cristallographie
Mle	O.	TUZET	Zoologie
Mle	G.	CAUQUIL	Chimie Organique
M.	G.	COUCHET	Mécanique Supérieure
M.	J.	SALVINIEN	Chimie - Physique
Mle	A.M.	VERGNOUX	Physique
M.	J.	AVIAS	Géologie
M.	P.	VIELES	Chimie
M.	J.	RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M.	E.	KAHANE	Chimie Biologique
M.	J.J.	MOREAU	Mécanique Rationnelle
M.	B.	CHARLES	Mathématiques Pures
M.	J.	MOTTE	Biologie Végétale
M.	R.	JOUTY	Physique
M.	P.	DUMONTET	Physique
M.	R.	LEGENDRE	Zoologie
M.	I.	ASSENMACHER	Physiologie Animale

M.	A.	CASADEVALL	Chimie Organique
M.	B.	PISTOULET	Physique
M.	Ch.	ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.	J.	ROBIN	Physique
M.	A.	POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M.	R.	LAFONT	Physique
M.	R.	JACQUIER	Chimie
M.	J.	FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J.	REGNIER	Chimie
Mme	J.	CHARLES	Mathématiques
M.	P.	CAILLON	Physique
M.	J.	ROUZAUD	Chimie
M.	Ch.	SAUVAGE	Botanique
M.	H.	CHUISTOL	Chimie (E. N. S. I.)
Mme	G.	VERNET	Biologie Animale
M.	L.	CECCHI	Physique
M.	H.	ANDRILLAT	Astronomie
M.	M.	SAVELLI	Physique
M.	M.	MATTAUER	Géologie
M.	L.	EUZET	Zoologie (C. S. U. P.)
M.	C.	DELOUPY	Physique
M.	L.	GRAMBAST	Botanique

Professeurs sans chaire

Mme M.L. de	POUCQUES	Botanique (C. S. U. P.)
M. P.	MURAOUR	Géophysique Appliquée
M. G.	TOURNE	Chimie
M. J.	REMY	Géologie
M. P.	DEMANGEON	Géologie
M. A.	BONNET	Botanique
Mme S.	ROBIN	Physique
Mme Ch.	DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U. P.)
M. E.	GROUBERT	Physique
Mme H.	GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. G.	LAMATY	Chimie
M. F.	PROUST	Géologie
Mle A.	BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U. P.)
M. A.	BASSOMPIERRE	Physique
M. R.	MARTY	Psychophysiologie
M. M.	MAURIN	Chimie
M. N.	ROBY	Mathématiques
Mme N.	PARIS	Physiologie Végétale

Professeurs Associés

M.	E.	AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A.	MICALI	Mathématiques
M.	C.	VAGO	Biologie Animale
M.	K.	KOHLER	Biochimie

Maîtres de Conférences

M.	R.	GAUFRES	Chimie
M.	J.J.	SOULIER	Chimie (C. S. U. P.)
M.	J.	PARIS	Zoologie
M.	P.	MOLINO	Mathématiques
M.	G.	BOUGNOT	Physique
M.	Y.	GUITTON	Physiologie Végétale (C. S. U. P.)
M.	F.	BOMBRE	Physique (C. S. U. P.)
M.	C.	PUISSEGUR	Biologie Animale (C. S. U. P.)
M.	P.	VIALLET	Chimie (C. S. U. P.)
M.	L.	THALER	Géologie
M.	J.	LEGRAND	Physiologie Animale
M.	M.	ROUZEYRE	Physique
M.	P.	SABATIER	Mathématiques
M.	Ch.	CASTAING	Mathématiques (C. S. U. P.)

Chargés d'Enseignement :

M.	M.	LEFRANC	Mathématiques
M.	A.	STURER	Mathématiques
M.	C.	BENZAKEN	Mathématiques
M ^{le}	Ch.	BARBANCE	Mathématiques (C. S. U. P.)

A mes Parents.

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de
Montpellier,
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de
Chimie de Montpellier,
Membre Correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur WINTERNITZ

Directeur de Recherche au Centre National de la
Recherche Scientifique.

A Madame MOUSSERON-CANET

Directeur de Recherche au Centre National de la
Recherche Scientifique.

A Monsieur LAMATY

Professeur à la Faculté des Sciences de
Montpellier.

A V A N T - P R O P O S .

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dirigée par Monsieur le Professeur MOUSSERON.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter parmi ses chercheurs. La haute valeur de son enseignement et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à ma formation scientifique.

Je remercie Monsieur WINTERNITZ, Directeur de Recherche au C.N.R.S., de me faire l'honneur de juger cette Thèse.

Madame MOUSSERON-CANET, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a dirigé ce travail. Je lui exprime ici toute ma reconnaissance pour m'avoir accepté dans son laboratoire et initié à la recherche en me faisant bénéficier de ses grandes connaissances et de son expérience.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur LAMATY pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail.

Je remercie la Direction des Recherches de la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine qui m'a donné les moyens de réaliser cette Thèse. Je tiens particulièrement à remercier Monsieur VILLE, Chef du Département Recherches, qui m'a permis de maintenir des liens efficaces avec cette Société et m'a encouragé durant ces trois années.

Que tous mes Collègues de laboratoire, Chercheurs et Techniciens, dont l'amitié, la sympathie et les discussions ont rendu agréable l'exécution de ce travail, et tous les membres du personnel des services de Microanalyse et de Spectrographie IR, UV et RMN trouvent ici mes sincères remerciements.

J.C. B.

I N T R O D U C T I O N.

Entre les molécules naturelles et la gamme illimitée des structures de synthèse, il est des composés préparés par des méthodes où le chimiste emprunte à la nature une substance déjà élaborée et la rend biologiquement active.

Pour les hormones stéroïdiques, la synthèse est généralement réalisée à partir d'une matière première inactive par elle-même, mais dont la structure se rapproche de celle de la substance active désirée. Même les dérivés naturellement actifs pourront, par une modification fonctionnelle ou structurale, augmenter considérablement leur propre activité.

Depuis 1954, à la suite des travaux de FRIED et SABO (80) mettant en évidence, pour la 9 α -fluorohydrocortisone, une activité glucocorticoïdique onze fois plus importante que celle de l'hydrocortisone, s'est développée la préparation des stéroïdes 9 α fluorés ; en même temps, d'autres chercheurs ont élaboré des dérivés activés de façon semblable en substituant un fluor sur les positions clefs de ces molécules (en 9, 12 et 21).

BOWERS et RINGOLD (25) notant le remarquable intérêt biologique de ces dérivés fluorés, ont ensuite entrepris la préparation d'hormones stéroïdiques fluorés en d'autres points et d'abord en 6, position reconnue d'importance biologique.

Dans ce travail, nous nous sommes proposés de préparer non seulement des stéroïdes fluorés en C₃, C₅ ou C₆ mais aussi de modifier la structure du squelette stéroïdique de ces composés, ce qui, par la suite, pouvait en particulier apporter une aide non négligeable dans les déterminations des formes des sites enzymatiques.

Nous avons réalisé des modifications de conformation de ces stéroïdes, en étudiant le réarrangement de WESTPHALEN des dérivés fluorés, 5 α -hydroxylés, transposition simultanément étudiée dans notre laboratoire, par J.C.GUILLEUX sur la série des "diacétates de WESTPHALEN".

Désirant ensuite synthétiser les homologues fluorés du type Westphalen, sans fonction en 6, nous avons mis en évidence un nouveau réarrangement du squelette carboné.

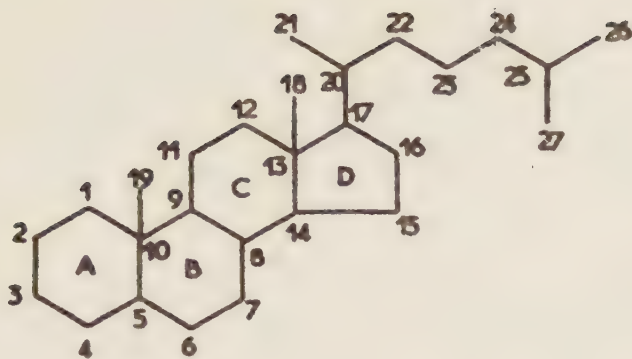
Nous avons pu étudier les conformations des nouvelles structures grâce aux résonances magnétiques des noyaux ¹H et ¹⁹F.

CH A P I T R E I

INTRODUCTION DU FLUOR DANS LES STEROIDES.

La préparation des stéroïdes fluorés en C_3 , C_5 et C_6 nous a amenés à utiliser différentes méthodes d'introduction du fluor, décrites dans la littérature.

L'ouverture des époxydes 5-6 α et β par l'acide fluorhydrique permet d'obtenir les dérivés respectivement fluorés en 6 β et 5 α sous la forme de fluorhydrines.



Nous obtenions, initialement, les composés 3β fluorés en faisant agir l'acide fluorhydrique 40 % aqueux sur les stérols 6β -hydroxylés cyclo- $3,5\alpha$, couramment nommés "i-stérols" ; par la suite, nous avons pu utiliser la trifluoro-1,1,2-chloro-2 triéthylamine, directement sur les stérols 3β -hydroxylés homoallyliques

(Δ^5), qui conduit, avec un excellent rendement aux fluorures 3β . Nous allons considérer ces différentes réactions ainsi que la préparation et l'ouverture des époxydes 5-6.

I - Préparation des 3β -fluorostéroïdes.

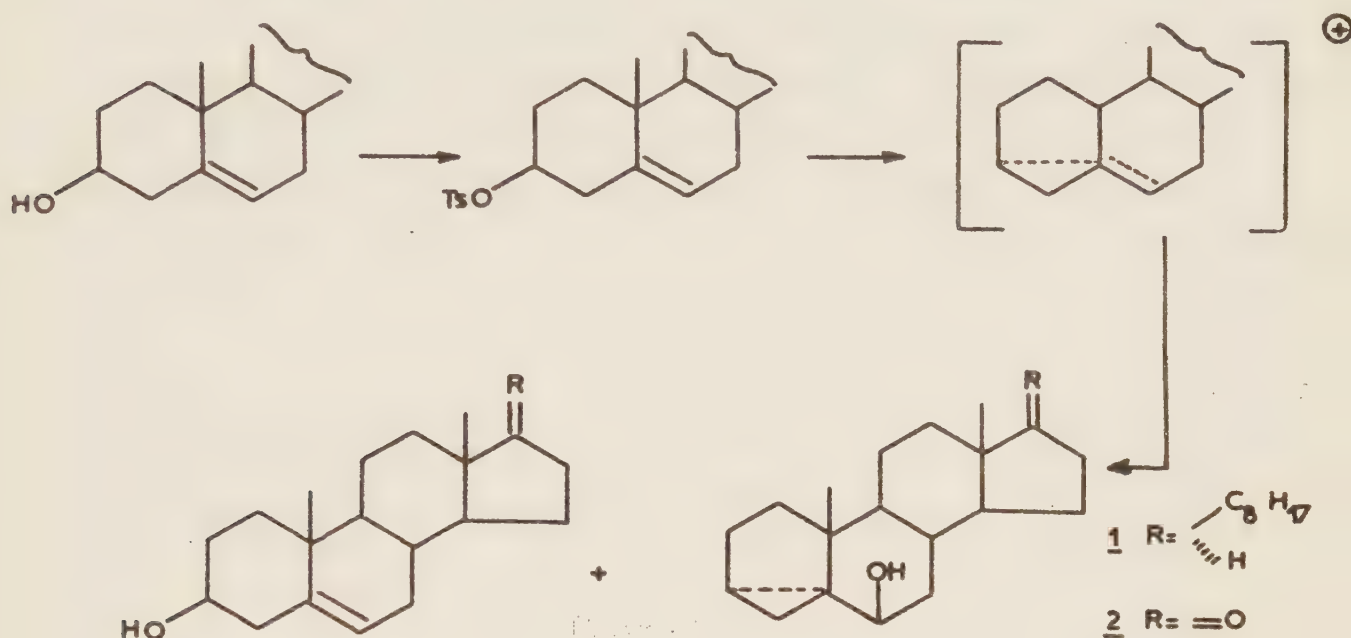
1°/ Réarrangement des cyclo- 3α , 5 hydroxy- 6β (5α) cholestane et androstanone-17 par l'acide fluorhydrique.

Il est connu que la solvolysé du tosylate équatorial en 3β du cholestérol se fait par l'intermédiaire d'un ion homoallylique qui conduit aux dérivés Δ^5 substitués en 3β et cyclo- 3α , 5α substitués en 6β (1,2).

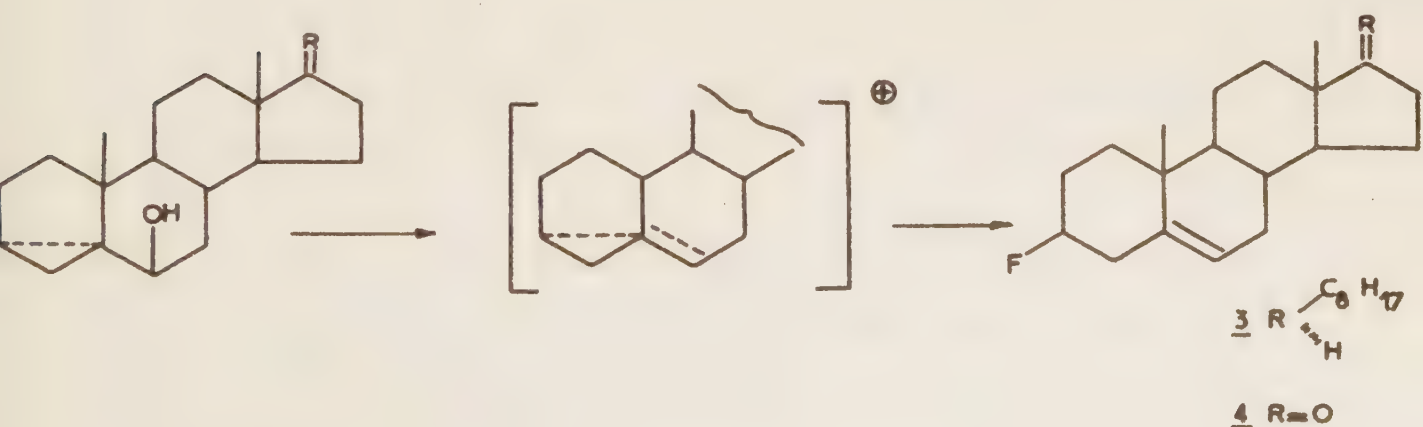
Le meilleur rendement en cyclostéroïde est obtenu en utilisant la méthode de PATEL et PEAL (3) ; lors de la préparation du tosylate 3β , avec le chlorure de paratoluènesulfonyle dans la pyridine, il n'est pas isolé en fin de réaction, mais l'agent solvolysant est simplement additionné au milieu réactionnel, et, le tout porté à reflux; la pyridine joue le rôle d'un très bon tampon favorisant la formation des 3,5-cyclostéroïdes.

Nous avons ainsi préparé le cyclo- 3α , 5 hydroxy- 6β (5α) cholestane, 1 et le cyclo- 3α , 5 hydroxy- 6β (5α) androstanone-17, 2, facilement identifiés par les bandes infrarouges à

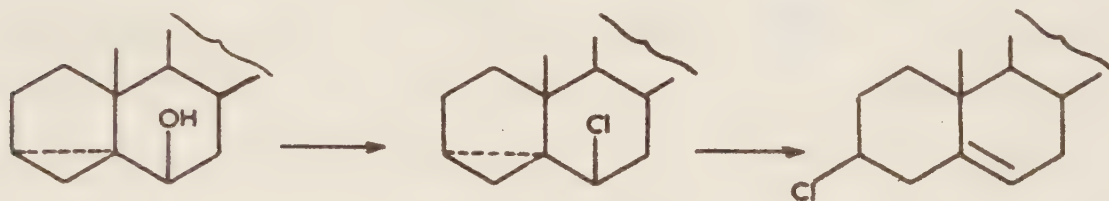
3060-70 cm^{-1} et 1010-1015 cm^{-1} (C-H et C-C cyclopropaniques) (4) et par leur spectre RMN où il n'apparaît qu'un multiplet à 9,10-9,90 dû aux hydrogènes cyclopropaniques et pas de signal de proton oléfinique.



Il est admis que les "i-stéroïls" (1 et 2) conduisent aux dérivés 3 β -halogénés par action des acides halohydriques aqueux, et en particulier aux fluorures de cholestéryle et d'androsténone, 3 et 4, avec l'acide fluorhydrique 40 % aqueux (5), en passant par le même intermédiaire cationique que précédemment :



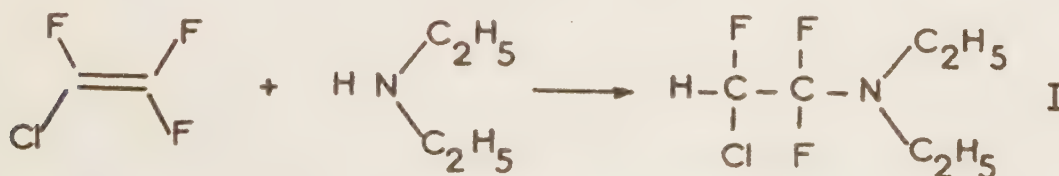
On obtient ainsi, au cours de la réaction, de 20 à 30 % de cholestérol ou d'androsténolone, provenant du réarrangement acide en milieu aqueux, de l'"i-stérol". Il est probable qu'il se forme dans le milieu réactionnel, de l'"i-cholestane" ou de l'"i-androstane" 6 β -fluoré immédiatement réarrangé, dans ce milieu acide, respectivement en 3 et 4. En faveur de cette hypothèse, nous retiendrons la préparation du cyclo-3 α , 5 chloro-6 β (5 α) cholestane par WINSTEIN et KOSOWER (6), directement à partir de l'"i-cholestérol" avec le chlorure de thionyle : le chlorure obtenu est instable et redonne très vite le chlorure 3 β Δ^5 .



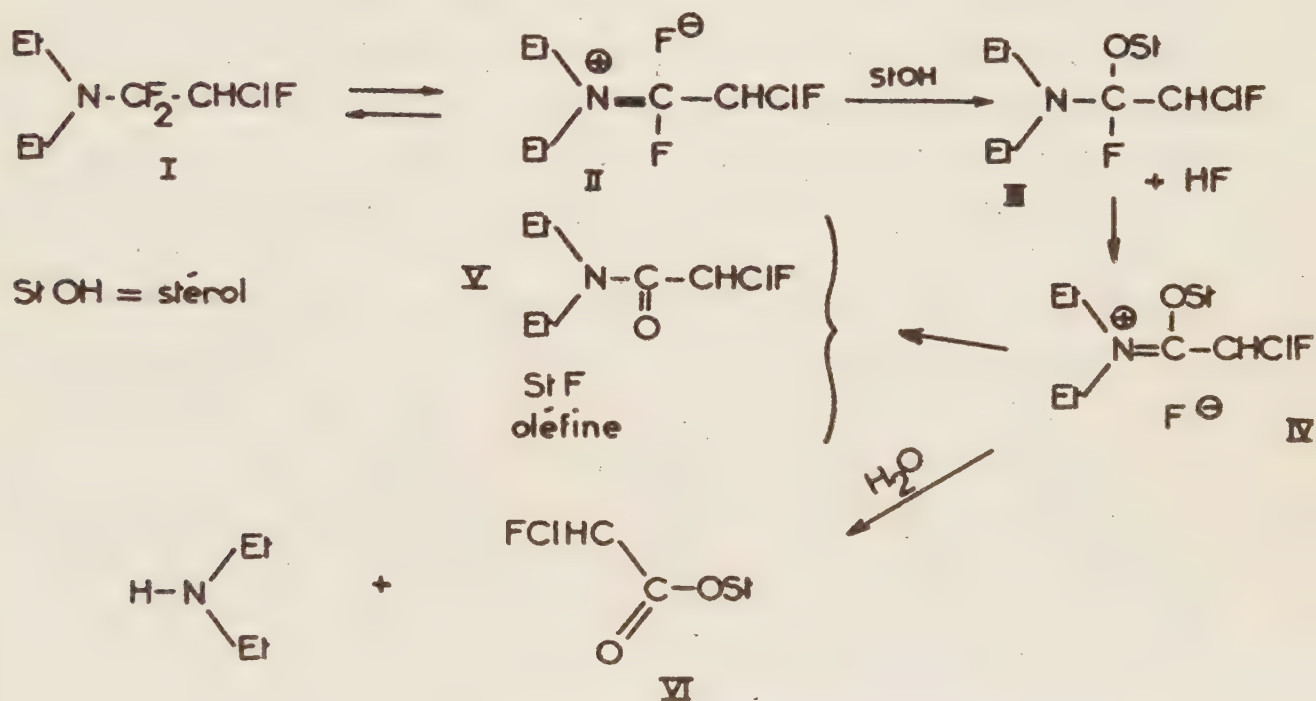
Cette méthode de préparation des fluorures-3 β est longue, relativement peu rentable, surtout pour la préparation de 4 ; aussi, avons-nous préféré utiliser la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine pour préparer ces composés.

2°/ Action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sur les stérols.

Le réactif I est préparé par addition de chlorotrifluoro-éthylène et de diéthylamine (7) :



Il offre une voie simple et directe pour la synthèse des stéroïdes fluorés à partir de ces stérols à hydroxyle primaire ou secondaire. AYER (8) a donné quelques préparations de ce type, qui l'ont amené à conclure que le remplacement de l'hydroxyle par le fluor se produit surtout avec inversion de configuration du carbone substitué. Il a proposé un mécanisme d'action du réactif considéré :



KNOX et Coll. (9) ont confirmé ce mécanisme où l'amine I agit sur l'alcool, sous la forme de l'ammonium II pour donner III. Un nouveau départ de F^- conduit à l'ammonium IV — les électrons de l'azote et de l'oxygène de III assisteraient le déplacement

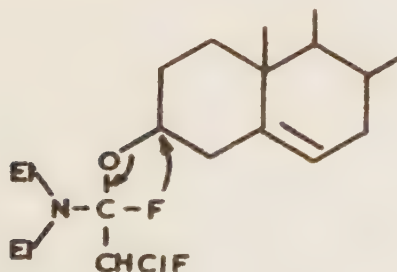
de l'ion fluorure - et selon la nature et l'environnement du carbone substitué du stérol, il s'ensuit une réaction SN_1 ou SN_2 avec libération de N,N diéthyl chlorofluoroacétamide V. L'attaque de l'ion F^- selon un mécanisme SN_2 conduit à une substitution avec inversion de configuration.

Il faut noter l'importance de la température et du solvant, celui-ci peut même intervenir dans la substitution à la place de l'ion fluorure (9). Si le milieu réactionnel contient de l'eau, même des traces, il se forme des esters chlorofluoroacétiques VI.

Deux autres modes de neutralisation du carbonium naissant ou déjà formé à partir de IV sont l'élimination d'un proton voisin - on observe généralement une certaine proportion de dérivés oléfiniques et ceci peut constituer, dans certains cas, une excellente méthode de déshydratation - et le réarrangement en squelette carboné (9,10,11), cas dont nous verrons un exemple dans le chapitre III.

Quant à l'action de l'amine I sur les stéroïdes 3β hydroxylés Δ^5 , elle donne lieu à une réaction particulière due à l'existence du système homoallylique.

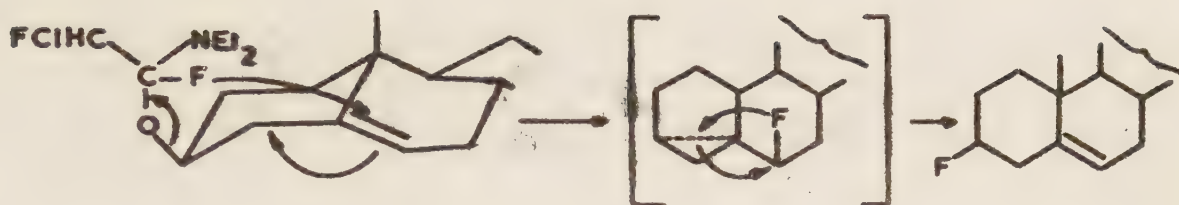
KNOX et al. (9) proposent un mécanisme impliquant le déplacement interne des électrons π de la double liaison 5-6 vers le C_3 , ce qui crée l'ion carbonium "i-stéroïde" plus stable, amenant une substitution quasi-totale, avec rétention de configuration. Toutefois, ces auteurs n'excluent point une substitution du type SN_1 (intermédiaire cyclique à 4 éléments).



3β fluoro Δ^5 .

Un tel mécanisme devrait conduire aussi à une substitution avec rétention de configuration pour les dérivés saturés en 5-6, ce qui n'est pas le cas (8).

On ne peut écarter un autre mécanisme concerté qui conduirait d'abord aux dérivés cyclo- 3α , 5 fluoro- 6β réarrangés ensuite en



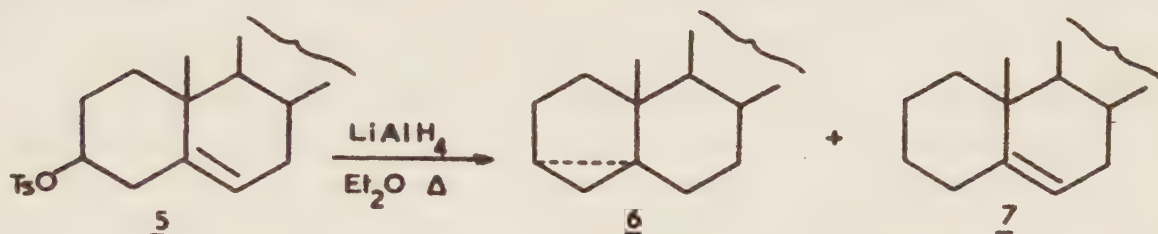
3°/ Comparaison des deux méthodes : "l'intermédiaire homoallylique ponté".

Le rendement de la préparation des fluorures 3β avec l'amine fluorée I est incontestablement supérieur (80-95 %) à celui obtenu à partir des "i-stéroïls" (20-50 %) d'autant plus que cette dernière technique comporte plusieurs étapes.

Du point de vue mécanisme, nous remarquerons que ces réactions font chaque fois intervenir les électrons π de la double liaison 5-6 ; l'intermédiaire réactionnel est généralement représenté par l'ion non - classique cyclopropanique ou l'ion ponté homoallylique. L'assistance des électrons π a été démontrée par le rapport des vitesses de solvolysse (12) des tosylates de cholestanyle et de cholestéryle. D'autres mesures et l'étude du milieu réactionnel ont permis de montrer que les dérivés 3β substitués obtenus sont les produits thermodynamiquement les plus stables alors que les cyclo- 3α , 5α stéroïdes, substitués en 6β , sont cinétiquement favorisés. Pour ces derniers, l'électro-négativité du substituant 6β est importante puisque nous avons fait remarquer l'instabilité du composé cyclo- 3α , 5α chloro- 6β . Les homologues hydroxylés en 6β sont déjà beaucoup plus stables et WINSTEIN et SCHLESINGER (13) rapportent même l'action de l'éthanol absolu sur l'"i-cholestane" 6β -méthoxylé qui conduit au mélange d'éthoxy- 3β Δ^5 cholestène et de cyclo- 3α , 5 éthoxy- 6β (5α) cholestane.

Il faut rapprocher de ces réactions la réduction du tosylate de cholestéryle 5 par l'hydruure d'aluminium-lithium,

à reflux dans l'éther anhydre (14). Nous avons effectué cette réaction qui nous a permis d'isoler environ 60 % de cyclo-3 α , 5 α cholestane 6 et 35 % de Δ^5 cholestène 7 facilement identifiés par IR et RMN.



On considère que cette réaction se produit aussi suivant un processus mettant en jeu le départ du tosylate assisté par les électrons π de la double liaison 5-6, suivi de l'attaque nucléophile en C₆ par H^- ou AlH_4^- .

Il semble donc que le mécanisme général de substitution nucléophile envisagé pour les stéroïdes 3 β -OR Δ^5 fasse intervenir le "cation homoallylique ponté" attaqué ensuite soit en 3 β soit en 6 β . Le nucléophile peut aussi être cédé par le substituant 3 β -OR lui-même, d'où la possibilité d'un mécanisme concerté ; c'est peut-être le mode d'action de la trifluoro-1,1,2-chloro-2 triéthylamine (§ précédent).

Il sera possible de prévoir l'évolution de réactions analogues faisant intervenir un système homoallylique ou apparenté (10, 11, 15, 16, 17), (chapitre III).

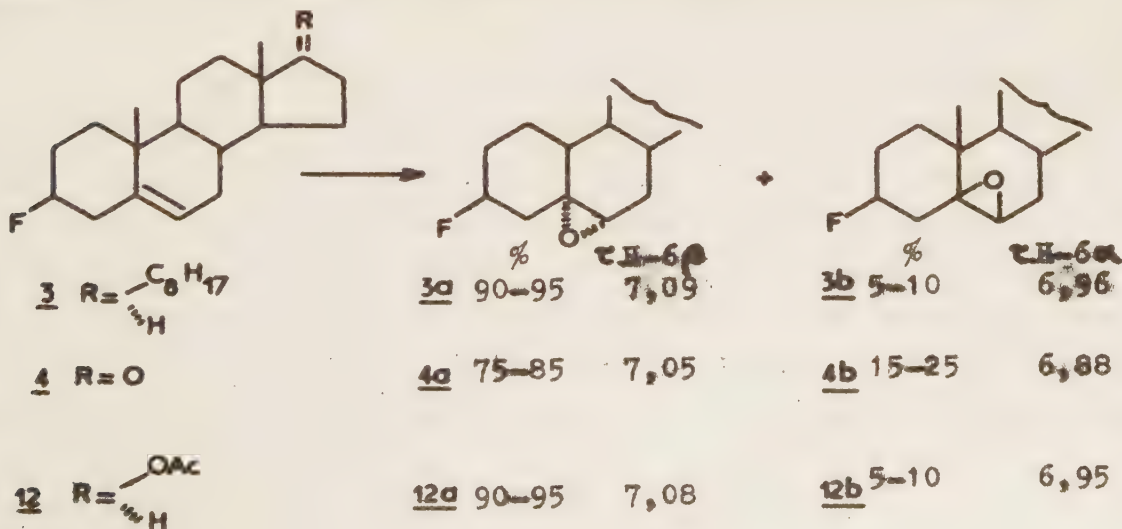
II - Introduction du fluor en 6.

1°/ Epoxydation de la double liaison 5-6.

Les époxydations des stéroïdes Δ^5 , hydroxylés ou acétylés en 3, ont été largement étudiées dans notre Laboratoire (18). Ainsi, il a été déterminé que lors de l'époxydation du cholestérol par un péroxyde en milieu étheré, on obtient environ 60 % d'époxyde α et 40 % de β , le dosage étant réalisé par intégration des signaux du proton 6 en RMN. Les époxydations des 3 β -acétates de cholestéryle 8, d'androsténolone 9 et du diacétoxy-3 β , 17 β Δ^5 androstène 10 conduisent de même à des proportions de l'ordre de 60-75 % en époxyde α et 40-25 % en époxyde β .

Le cours de ces époxydations n'est guidé que par l'encombrement stérique (19) au voisinage de la double liaison 5-6, c'est-à-dire par la gêne du méthyle-19 en C-10. L'époxydation du Δ^5 cholestène (20) qui conduit au mélange des deux oxydes α et β confirme une telle hypothèse.

Les époxydations des fluoro-3 β Δ^5 cholestène 3, fluoro-3 β Δ^5 androsténone-17, 4, et fluoro-3 β acétoxy-17 β Δ^5 androstène, 12, que nous avons effectuées en milieu éther-benzène par l'acide monoperphthalique, conduisent à l'époxyde 5, 6 α accompagné de 5 à 25 % d'époxyde β . Les proportions, mesurées par intégration (21) en RMN du proton 6 sont rapportées ci-dessous :



Ces résultats diffèrent un peu de ceux obtenus avec les dérivés hydroxylés ou acétylés en 3β par le fait que la proportion d'époxyde β formé est plus faible, ce qui pourrait s'expliquer par l'association à la gêne stérique du méthyle-19, d'un effet répulsif du fluor, atténué cependant par la distance importante entre ce dernier et la double liaison.

2°/ Ouverture trans diaxiale des époxydes 5-6 par l'acide fluorhydrique.

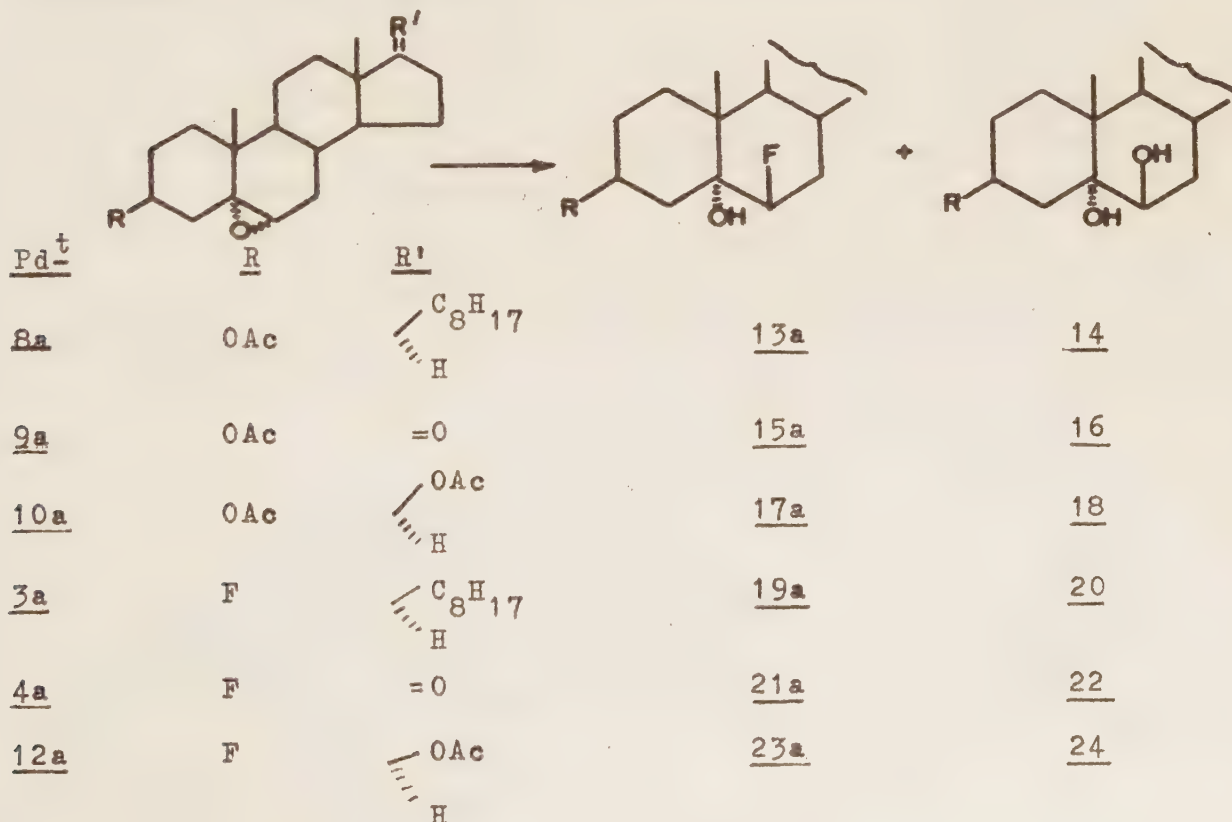
L'ouverture trans diaxiale des époxydes est un phénomène classique. Il est connu (22) que l'attaque de l'agent nucléophile se fait généralement du côté de la liaison C-O équatoriale de l'époxyde, ce qui est facilement vérifié par l'aspect du signal du proton dans les spectres RMN des produits d'ouverture. En effet, que l'époxyde soit α ou β , le produit d'ouverture présente un substituant 6β axial (l'anion se fixe en 6β dans le cas des époxydes α , en 5α pour les époxydes β qui conduisent à l'alcool secondaire 6β) ; le proton 6α équatorial apparaîtra sous la forme d'un signal très étroit - faible couplage avec les protons 7α et 7β voisins à 60° . - ayant généralement la forme d'un triplet. Ces alcools d'ouverture sont aussi facilement caractérisés en spectrographie infra-rouge, les époxydes α conduisant à un alcool tertiaire axial vibrant $\sim 3600\text{cm}^{-1}$ et les époxydes β à un alcool secondaire axial absorbant à $\sim 3620-30\text{ cm}^{-1}$.

L'ouverture des époxydes par des agents contenant du fluor a souvent donné lieu à des études intéressantes. L'un des premiers réactifs à avoir été utilisé est naturellement l'acide fluorhydrique anhydre. Toutefois, ses propriétés particulières le rendant extrêmement sensible, du point de vue de son mode d'action, aux solvants et à la température, les techniques mises au point (23,24) pour atteindre des rendements convenables sont délicates et incertaines. De plus, appliquées aux époxydes 5-6 α ,

elles ne conduisent pratiquement pas aux produits nouveaux d'ouverture de tels époxydes, fait observé par BOWERS et RINGOLD (25) qui ont préféré utiliser l'éthérate du trifluorure de bore selon HENBEST et WRIGLEY (26), méthode conduisant d'ailleurs à des rendements inférieurs à 50 % en fluorhydrine 5-6 trans diaxiale.

Nos propres tentatives pour ouvrir l'époxyde 5-6 α par l'acide fluorhydrique anhydre n'ont pas abouti ; d'autres travaux de laboratoire (27) ont aussi montré que si l'époxyde 5-6 β s'ouvrait normalement avec ce réactif, l'époxyde 5-6 α donnait lieu à une réaction particulière.

Finalement, nous avons opté pour l'ouverture de ces époxydes par l'acide fluorhydrique 40 % ou 70 % aqueux ; nous avons pu ainsi obtenir les fluorhydrines correspondantes avec un rendement variant de 50 à 80 % selon les substitutions en 3 et 17, accompagnées du diol 5 α , 6 β trans diaxial. Un mélange de tels composés de polarités suffisamment différentes permet une séparation aisée par chromatographie sur colonne de silice, d'alumine ou de florisil.

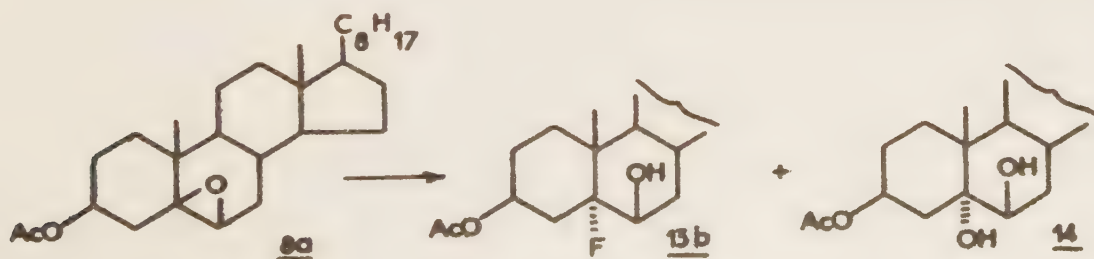


Les spectres infrarouges de ces différentes fluorhydrines sont très riches en bandes d'absorption, en particulier dans la région $1250-950\text{ cm}^{-1}$, comme d'ailleurs tous les stéroïdes fluorés polyfonctionnels étudiés ici.

Les fluorhydrines absorbent dans la région $3650-3440\text{ cm}^{-1}$, comme toutes les halohydrines (28) : l'hydroxyle 5α tertiaire, des fluorhydrines 6β fluorés, donne une bande fine, vers 3600 cm^{-1} , dont l'intensité croît dans le spectre du produit dilué ($0,005\text{ M}$ dans CCl_4), au contraire de la large bande à $\sim 3440\text{ cm}^{-1}$ due aux liaisons intermoléculaires. Pour les fluorhydrines à fluor 5α tertiaire, l'hydroxyle secondaire a un aspect semblable au précédent, mais les absorptions sont déplacées respectivement à $\sim 3625\text{ cm}^{-1}$ pour le OH libre et $\sim 3470\text{ cm}^{-1}$ pour les associations intermoléculaires.

Quant aux vibrations C-F, d'après BELLAMY (29), elles doivent apparaître avec une intensité variable dans la région $1400-1000\text{ cm}^{-1}$. Cependant, les principales absorptions se produisent entre 1200 et 1000 cm^{-1} (30a) et le nombre et l'intensité des bandes sont d'autant plus importantes que la présence du ou des atomes de fluor perturbe les vibrations des liaisons C-C et que les molécules polyfonctionnelles présentent des substitutions oxygénées.

Il faut en outre remarquer que la bande carbonyle de l'acétate- 3β des fluorhydrines 13a, 15a, 17a et 13b, vers 1730 cm^{-1} est accompagnée d'une autre bande (ou épaulement) aux alentours de 1710 cm^{-1} .



Cette deuxième absorption disparaît au profit de l'autre par dilution (solution 0,005M dans CCl_4 avec des cuves de 2 cm d'épaisseur).

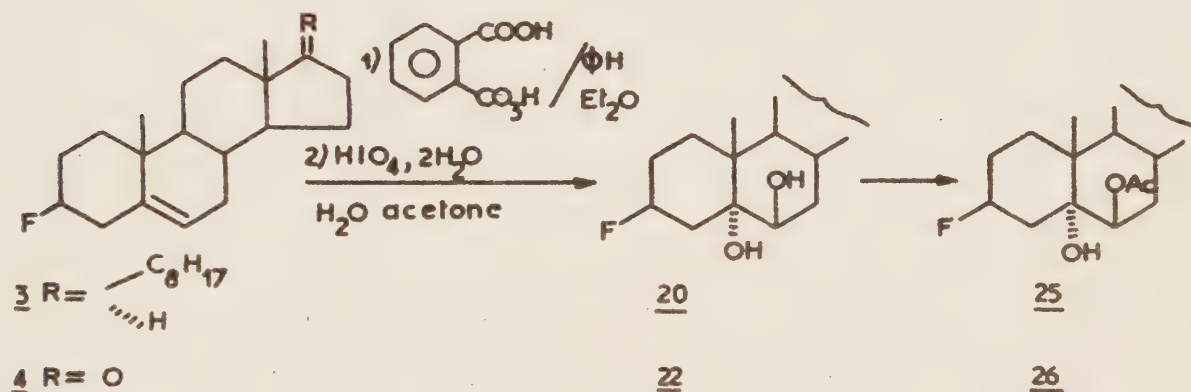
Il existe donc, dans de tels dérivés, une association intermoléculaire notable, ce qui a déjà été constaté par HENBEST et WRIGLEY en 1957 (26).

Si d'autres molécules possédant ces trois fonctions (F , OH et OAc ou C=O) dispersées en diverses positions - par exemple 23a - ne présentent pas un tel dédoublement de la bande carbonyle, celle-ci est toutefois relativement élargie.

III - Fluoro-3 β hydroxy-5 acétoxy-6 β (5 α) stéroïdes:

Pour une question de solubilité dans le milieu réactionnel des dérivés fluoro-3 β Δ^5 de la série du cholestane et de l'androstane, on ne peut utiliser la technique de FIESER et RAJAGOPALAN (31) qui préparent le triol 3 β , 5 α , 6 β diaxial directement à partir du cholestérol ou de l'androsténone par hydrolyse basique du performiate.

Nous avons obtenu de très bons résultats en ouvrant le mélange d'époxydes α et β au moyen de l'acide périodique en présence d'eau, ce qui conduit au seul diol trans diaxial 5 α , 6 β .



L'acétylation par le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique dans la pyridine anhydre ne s'effectue que sur l'hydroxyle-6 β secondaire, l'alcool tertiaire restant inchangé.

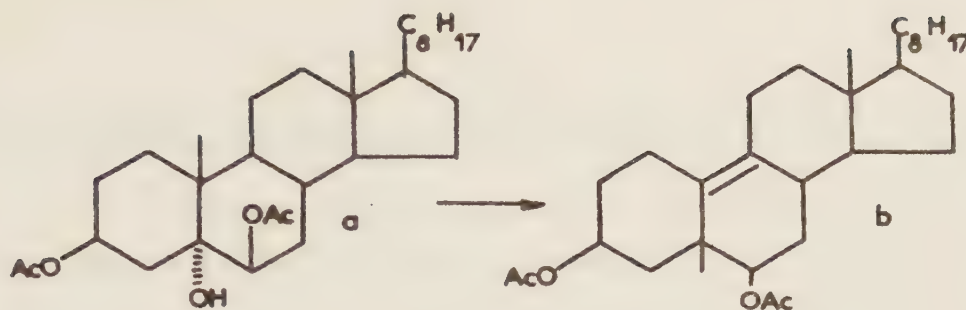
Le spectre infrarouge de 25 présente aussi deux bandes carbonyles à 1738 et 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ de la fonction acétate), cette dernière disparaissant au profit de l'autre par dilution comme pour les dérivés étudiés précédemment. Ce fait est moins visible sur le spectre IR de 26 où on observe une bande très large à $\sim 1725 \text{ cm}^{-1}$ certainement par superposition de la double bande $\text{C}=\text{O}$ (de l'acétate 6 β) et de celle due au carbonyle en 17.

Dans ce paragraphe et les précédents, nous avons surtout décrit la préparation de stéroïdes fluorés, hydroxylés en 5α . Ils constituent, en effet, les produits de départ permettant de réaliser la transposition de WESTPHALEN.

CHAPITRE II

TRANSPOSITION DE WESTPHALEN.

En 1915, WESTPHALEN (32) désirant acétyler l'hydroxyle 5α tertiaire du diacétoxy- 3β , 6β hydroxy- 5α cholestane (a) par l'anhydride acétique et l'acide sulfurique, obtient un produit de deshydratation, réarrangé, dont la structure fut déterminée plus tard.

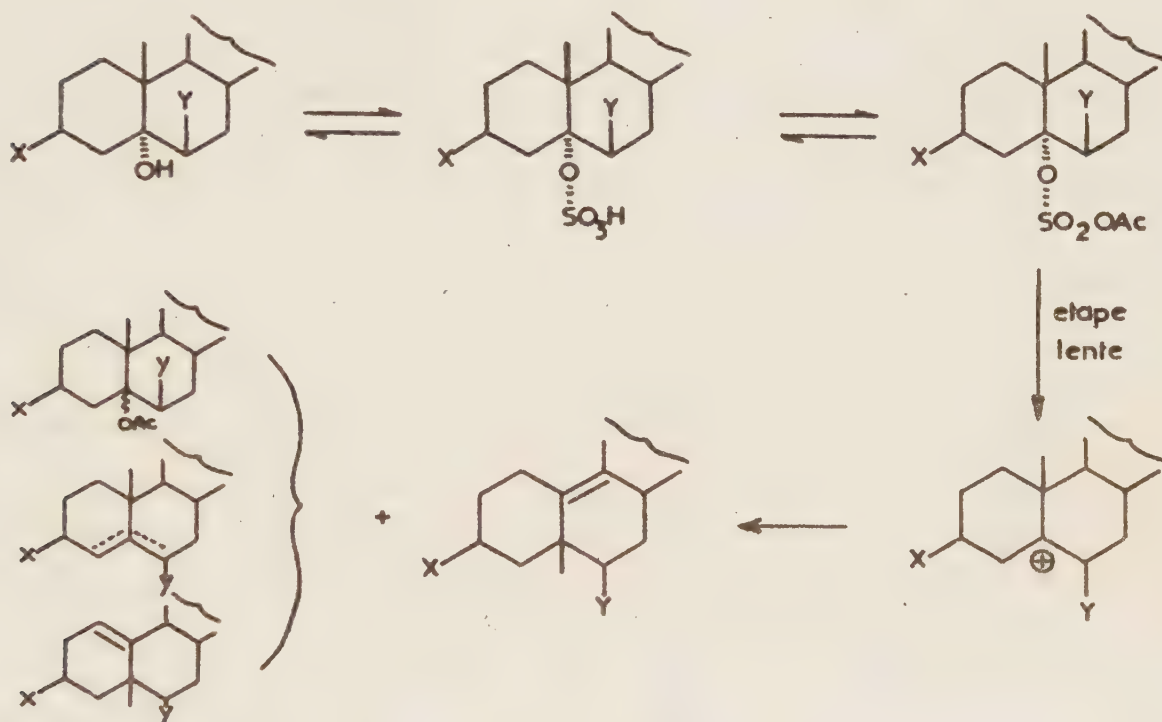


LETTRE et MULLER (33) proposèrent, en 1937, la structure (b) avec l'insaturation Δ^{9-10} , d'abord infirmée par PETROW et Coll. (34a , 34b) - ils assignaient à la double liaison une position 8-9 - puis confirmée par ces mêmes auteurs (34c) , à la suite d'une étude chimique très détaillée, et par des mesures d'absorptions ultraviolettes effectuées par BLADON et Coll. (35).

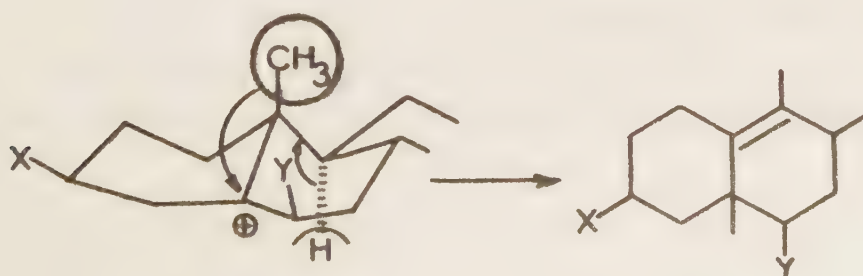
Depuis ces études, de nombreux travaux ont été publiés notamment en ce qui concerne d'une part, l'influence des substitutions en 6 et 3 sur le cours de la transposition (36 à 38), et d'autre part, la configuration des substituants en 6 (39 à 44, 30). Une partie de ces travaux a été réalisée dans notre laboratoire, au cours de ces dernières années (19, 30, 42, 44).

I - Mécanisme et influence des substitutions en 3 et 6.

BLUNT, FISCHER et Coll. ont montré (37,38) que le "réarrangement de WESTPHALEN" dépendait de la vitesse de formation du carbonium C-5 par coupure du "sulfoacétate" 5α intermédiaire, créé par le milieu réactionnel acide sulfurique-anhydride acétique. Les mesures cinétiques indiquent que la réaction est du 1er ordre.



La migration du méthyle-19 de C_{10} en C_5 , suivie de l'élimination de l'hydrogène 9α , conduit au dérivé réarrangé de WESTPHALEN (Δ^{9-10}) :



La vitesse de réarrangement, d'après ces auteurs, dépend étroitement de la nature du substituant 6β (tableau ci-dessous), ce qui est en outre vérifié par l'analyse des produits de réaction. Quant au rendement en produit réarrangé Δ^{9-10} il est le meilleur pour le dérivé 6β fluoré où les effets stériques sont minimum et l'effet électronégatif de la substitution en 6 maximum. Lorsque le substituant est progressivement remplacé par un autre plus volumineux et moins attracteur, le rendement en dérivé transposé diminue. Cette décroissance va de pair avec l'augmentation en produits secondaires, comme l'acétate- 5α et les produits d'élimination Δ^4 et Δ^5 . Dans de telles conditions, l'acétoxy- 3β hydroxy- 5α cholestane ne conduira (39) qu'à l'acétate de cholestéryle 8 et au diacétoxy- 3β , 5α cholestane. Le tableau suivant (37) décrit assez bien ces effets.

X=OAc ; Y	:	:	:	:	:
	% Δ^{9-10}	% p ^{ds} secon-	daires.(acéto-	K _{rel}	
		xy-5 β ; Δ^4 ; Δ^5	$\Delta^1(10)$		
F	81	2		0,10	
Cl	72	22		4,4	
AcO	66	29		1,00	
CH ₃ ⁰	38	50		330	
Br	22	52		-	
I	~0	88		-	
CH ₃	"	non précisé		4640	
H	"	"		1520	

Il apparaît que dans les deux derniers cas, c'est par la perte d'eau à partir du OH- 5α protoné ($-\text{OH}_3^+$) que se produisent les deshydratations et non l'intermédiaire ^{par} de l'ester sulfoacétique.

BLUNT et FISCHER ont poursuivi la même étude sur l'influence de la substitution 3β , ce que nous résumons dans le tableau suivant (38).

Y = OAc ; X	: % Δ^{9-10}	: % p ^{dtg} secon- daires.	: K _{rel.}
F	: 85	: —	: 1,25
Cl	: 78	: 13	: 0,62
CH ₃ O	: 52	: 39	: 3,0
H	: 36	: 39	: 13,2

Il apparaît donc que le réarrangement de WESTPHALEN est très favorisé par la présence d'un substituant fortement attracteur d'électrons aussi bien en 3β qu'en 6β .

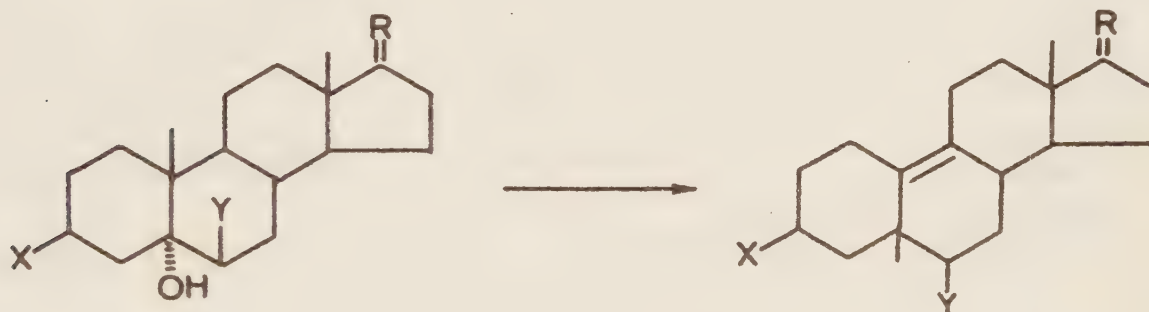
Nous avons donc entrepris d'effectuer le réarrangement sur les stéroïdes monofluorés en 3β ou 6β et difluorés en 3β et 6β pour des études conformationnelles et par la suite enzymatiques et biologiques.

II - Réarrangement de WESTPHALEN des stéroïdes fluorés.

1°/ Dérivés 6 β -fluorés et 3 β , 6 β difluorés.

La transformation des fluorhydrines 5-6 en produits réarrangés à été effectuée d'après deux techniques.

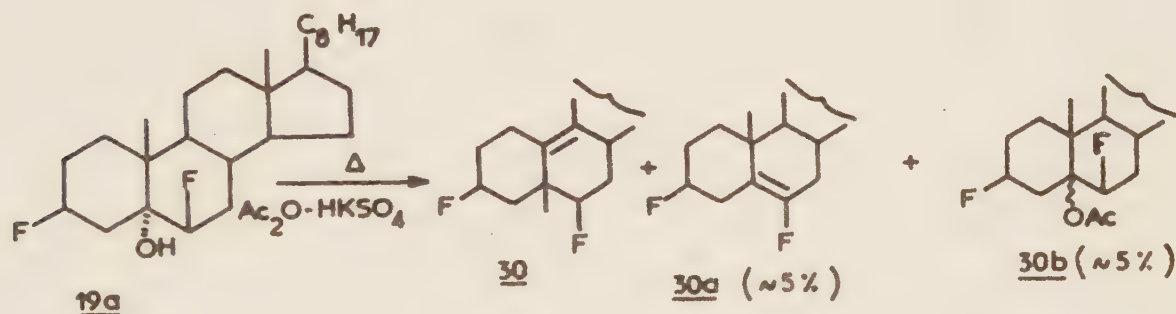
Alors que le mélange sulfoacétique (Ac_2O , AcOH , H_2SO_4) mis au point par BLUNT et Coll. (37) donnait un excellent résultat sur les fluorhydrines 5-6 (30), le dérivé monofluoré en 3 β se transforme moins bien dans ce milieu que dans l'anhydride acétique saturé en sulfate acide de potassium pulvérisé, habituellement utilisé pour de telles réactions :



	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>R</u>	
<u>13a</u>	OAc	F		<u>27</u>
<u>15a</u>	OAc	F	=O	<u>28</u>
<u>17a</u>	OAc	F		<u>29</u>
<u>19a</u>	F	F		<u>30</u>
<u>23a</u>	F	F		<u>31</u>

Les chromatographies sur couche mince montrent que le produit brut final contient de 75 à 90 % de composé réarrangé. Toutefois, la chromatographie sur colonne de silice, pour isoler les produits purs, abaisse sensiblement ce rendement.

Il faut remarquer que selon la quantité de dérivé fluoré 5α -hydroxylé mis à réagir, il est possible, en cours de chromatographie, d'isoler des produits secondaires. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence environ 5 % de dérivé difluoré 30a stable, possédant un fluor vinylique en 6, caractérisé surtout en RMN du ^{19}F (chap. IV, §II) et environ 5 % d'un mélange 30b de deux acétates tertiaires que nous supposons respectivement 5α et 5β , lors du réarrangement de la fluorhydrine 19a.



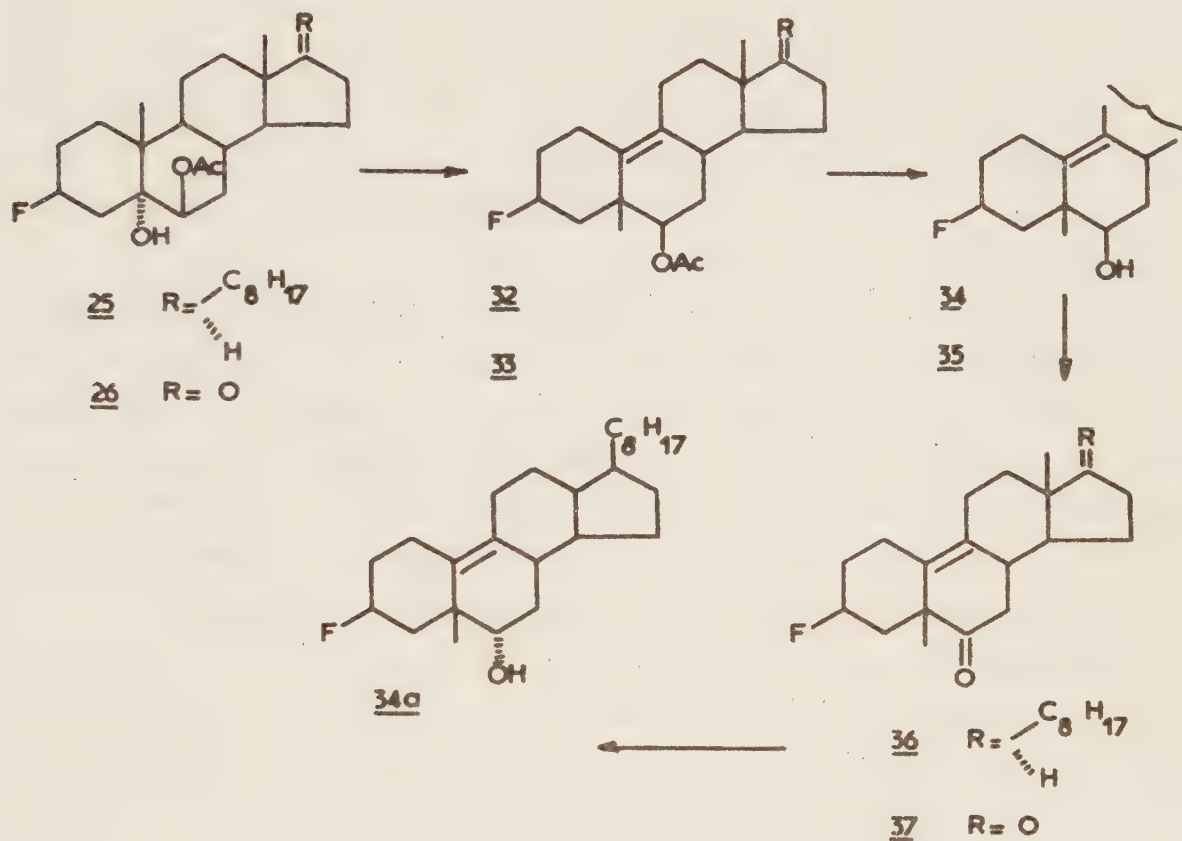
Au cours de cette réaction, nous n'avons pas isolé de produit deshydraté Δ^4 qui accompagne habituellement le produit réarrangé.

Un composé à halogène vinylique a aussi été étudié par MIHINA (36) lorsqu'il a effectué la deshydratation de la chlorhydrine 5-6 ($\text{OH}-5\alpha$, $\text{Cl}-6\beta$) : il a ainsi obtenu un dérivé Δ^5 possédant un chlore vinylique en 6 dont la stabilité est remarquable, contrairement aux halogénures allyliques.

2°/ Dérivés 3β -monofluorés.

Le réarrangement acido-catalysé des fluoro-acétates 5α -hydroxylés 25 et 26 est réalisé avec un rendement d'en-

viron 70-80 % à reflux dans l'anhydride acétique en présence de sulfate acide de potassium. Les dérivés transposés 32 et 33 conduisent aux alcools 34 et 35 respectivement par réduction et saponification. L'oxydation de l'hydroxyle-6 β par le "réactif de Jones" (45) donne la cétone correspondante, 36 et 37 (40).



La réduction, par l'hydrure d'aluminium-lithium de la cétone 36 conduit à l'alcool 34a (OH-6 α), épimère de 34, (44).

Ce dérivé hydroxylé en 6 α , migrant comme son épimère 6 β en chromatographie sur couche mince, est toutefois parfaitement différencié par ses propriétés spectrales.

3°/ Identification des composés et étude conformationnelle.

a) Spectrographies IR et UV.

La spectrographie infrarouge ne nous apporte, pour ces dérivés réarrangés, que la confirmation de l'existence des fonctions sur la molécule ; à la rigueur, dans le cas des dérivés acétylés en 3β ou 6β , une étude détaillée du multiplet constituant la large bande ester acétique, aux environs de 1250 cm^{-1} , (41) pourrait nous renseigner sur la position axiale ou équatoriale de cette substitution.

Quant à la spectrographie ultraviolette, elle permet de vérifier la présence de la double liaison 9-10. En effet, une étude détaillée de BLADON et Coll. (35) sur les "maximums apparents", à 210-225 nm, dûs aux doubles liaisons isolées, leur a permis d'assigner à la double liaison des dérivés du type Westphalen, initialement placée en 8-9, une position 9-10 tétrasubstituée doublement exocyclique.

LARDON et REICHSTEIN (46) ont par la suite abordé le problème de la détermination des vrais maximums d'absorption dans la région 190-210 nm. Les spectrophotomètres actuels, atteignant 195 nm, permettent la mesure du coefficient maximum d'extinction molaire (ϵ) dans la plupart des cas, surtout pour les doubles liaisons tétrasubstituées. Cette propriété a été utilisée par de nombreux auteurs, en particulier lors de l'étude des doubles liaisons deux fois exocycliques ($\epsilon \geq 8000$, $\lambda_{\text{max}} \sim 203-210\text{nm}$ (47 à 50)).

Si l'identification des dérivés de WESTPHALEN est dans une certaine mesure suffisante avec ces deux méthodes physiques, il est une autre technique plus intéressante, parce qu'elle apporte, de plus, des renseignements d'ordre conformationnel : la résonance magnétique des noyaux ^1H et ^{19}F .

b) Spectrographie RMN : Conformation des dérivés de WESTPHALEN.

Dans les tableaux I et III, nous avons groupé les résultats de RMN du proton essentiels à l'identification des dérivés de WESTPHALEN et à la détermination de leur conformation. Pour compléter cette étude, nous avons rassemblé dans le tableau II les descriptions des spectres de RMN du ^{19}F de certains de ces dérivés.

Les stéroïdes 5α -hydroxylés, correspondant aux composés réarrangés, sont aussi donnés dans ces tableaux dans une disposition facilitant la comparaison des signaux.

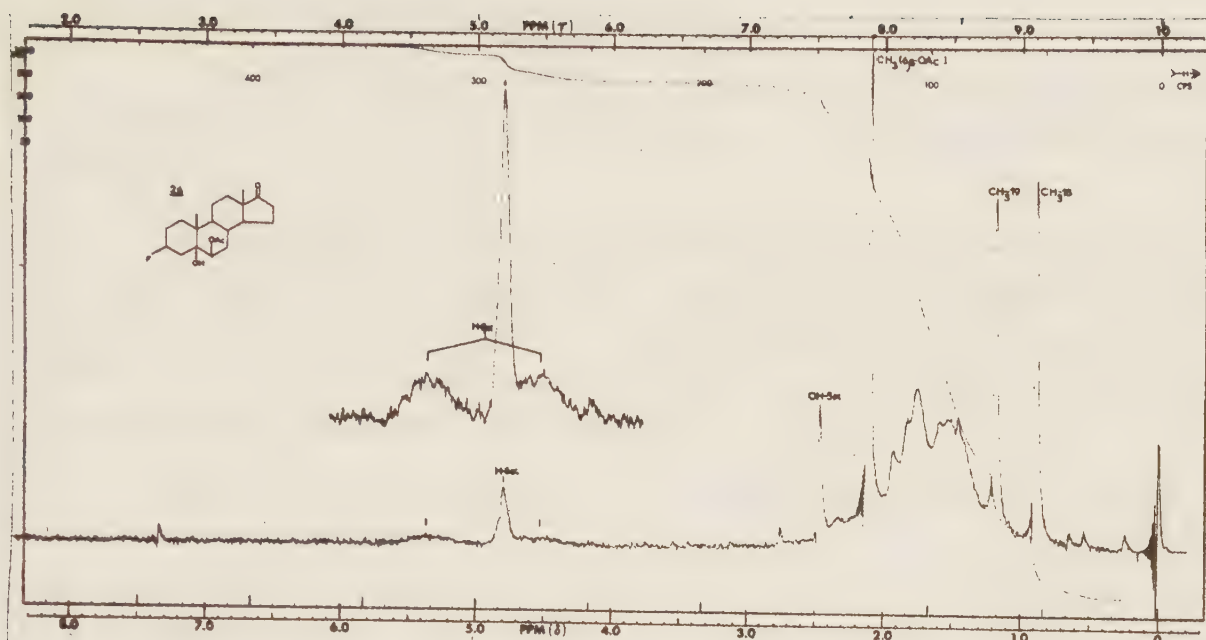
Pour la clarté de l'exposé, nous allons raisonner sur le couple de composés 26 et 33, dont les spectres sont reproduits page suivante.

Les spectres de RMN ^1H de la série androstane sont plus clairs que ceux de la série du cholestérol où les méthylènes et les méthyles de la chaîne latérale en 17,aturent une grande partie du spectre.

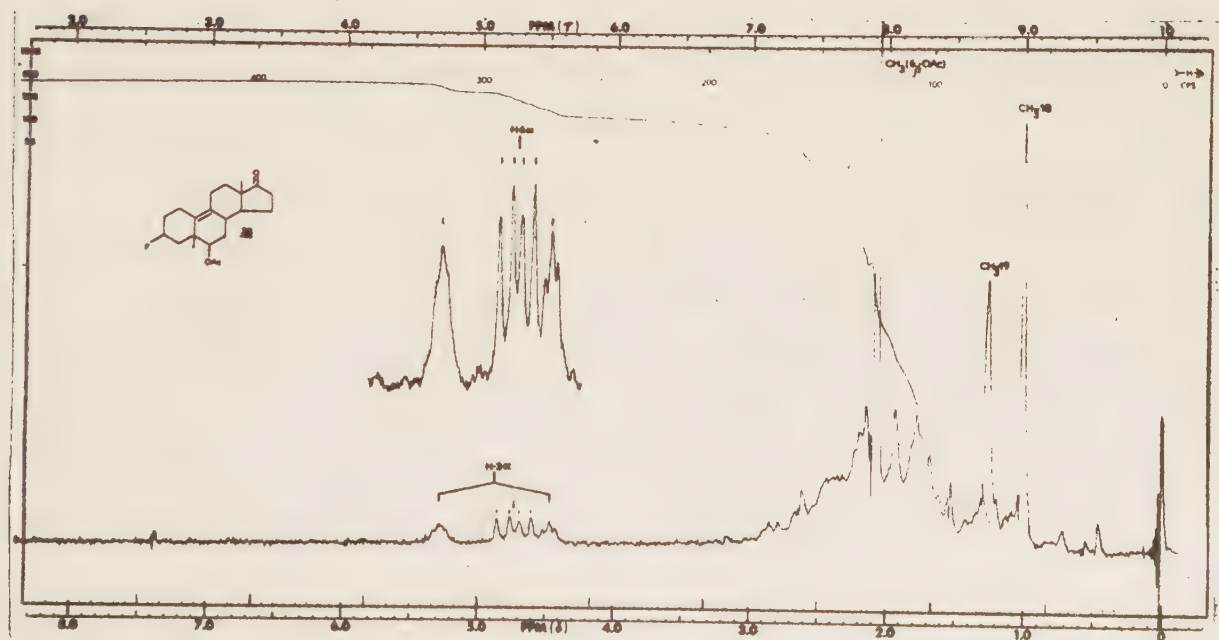
Le dérivé non transformé 26 présente un doublet centré à 5,06 dont chaque composante indique bien, par sa largeur à mi-hauteur, $L \sim 25\text{Hz}$, que l'hydrogène 3α , fortement couplé avec les protons des méthylènes vicinaux 2 et 4 (angles projectifs 60° et 180°), est axial. La distance entre les composantes du doublet représente la constante de couplage H-F géminés, $J_{\text{HF gem}} = 49,5$.

Quant au proton 6α , le triplet approximatif étroit ($L \sim 4,5$) à 5,19 précise sa position équatoriale induisant des couplages faibles avec les deux hydrogènes 7α et 7β à $\sim 60^\circ$, et prouve donc que l'acétoxyle (ou tout autre substituant 6β) est axial.

Les méthyles 18 et 19 résonnent respectivement à 9,12 et 8,82. Dans les tableaux de RMN ^1H , nous n'indiquons pas le déplacement chimique du méthyle des groupements acétoxyles, ils



Fluoro-3 β hydroxy-5 acétoxy-6 β (5 α) androstanone-17.



Fluoro-3 β méthyl-5 acétoxy-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) androsténone-17

vibrent toujours entre 7,90 et 8,00'.

Dès que l'on considère le spectre du composé réarrangé 33 le changement dans la résolution et la place des signaux est frappant.

L'hydrogène 3α apparaît maintenant sous l'aspect d'un double signal étroit ($J_{HF}=49,5$) centré à 5,11 ; la faible largeur à mi-hauteur, $L \sim 7,5$ de chaque composante indique que ce proton est passé en équatorial, d'où le fluor (ou l'acétate dans les dérivés analogues acétylés en 3β) axial.

Les deux méthyles 18 et 19 ont glissé vers les champs faibles respectivement à 9,00 et 8,75 et le méthyle-19 est élargi ($L \sim 3,5$) par couplage à longue distance de ces protons avec le fluor en 3β . (*)

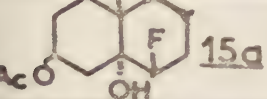
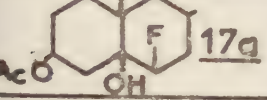
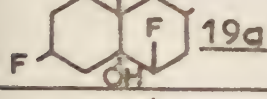
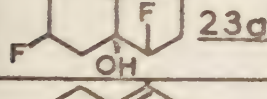
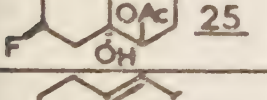
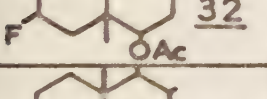
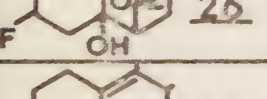
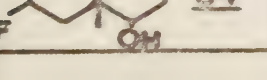
Quant à l'hydrogène- 6α , son signal est représenté par un quartet à 5,27 bien résolu, représentant la partie X du système ABX constitué par les protons 6α "quasi" axial, 7β , et 7α . En toute rigueur, le seul renseignement exact donné par ce quartet, est la somme des constantes de couplage $|J_{ae}| + |J_{aa}|$ représentée par la distance entre les deux bandes extrêmes -

$$|J_{H6\alpha H7\beta}| + |J_{H6\alpha H7\alpha}| = 15\text{Hz} - \quad (51).$$

Nous retrouvons dans tous les dérivés de WESTPHALEN, quelle que soit la substitution 6β , ce quartet qui permet de conclure que le proton 6α est axial par rapport au cycle B. En particulier, pour les dérivés 6β fluorés (cf^t. tableau I) c'est un double quartet que nous observons dû au couplage supplémentaire $F_{6\beta} - H_{6\alpha}$ d'environ 50 Hz. Dans ce cas, on observe une légère diminution de la somme $|J_{ae}| + |J_{aa}|$ d'environ 1 Hz, certainement due à la forte électronégativité du fluor (52).

* Couplages à longue distance, Chap.IV §I.3b.

TABLEAU I

composés	C _H -40	C _H -40	H-30	H-6
 <u>13a</u>	9,32	d 8,66-8,93 $J_{HF}=4,5$	4,89 $L \sim 25$	double t à 5,77 $J_{HF}=49,5$ $L \sim 5$
 <u>27</u>	9,20	d 8,77-8,90 $J_{HF} \sim 2$	t à 4,90 $L \sim 8$	double q à 5,64 $J_{HF}=49,5$ $ J_{ae} + J_{aa} = 14$
 <u>15a</u>	9,12	d 8,83-8,90 $J_{HF}=4,5$	4,92 $L \sim 20$	double t à 5,71 $J_{HF}=49,5$ $L \sim 5$
 <u>28</u>	9,00	d 8,72-8,76 $J_{HF} \sim 2,5$	t à 4,90 $L \sim 7$	double q à 5,62 $J_{HF}=49,5$ $ J_{ae} + J_{aa} = 14$
 <u>17a</u>	9,19	d 8,85-8,92 $J_{HF}=4,5$	4,88 $L \sim 22$	double t à 5,73 $J_{HF}=49$ $L \sim 5$
 <u>29</u>	9,07	d 8,75-8,78 $J_{HF} \sim 2$	t à 4,88 $L \sim 8$	double q à 5,65 $J_{HF}=49$ $ J_{ae} + J_{aa} = 15$
 <u>19a</u>	9,32	d 8,87 $J_{HF}=4,5$	d à 5,08 $J_{HF}=49$ $L \sim 28$	double t à 5,76 $J_{HF}=49$ $J_{HH} \sim 25$ $L \sim 5,5$
 <u>30</u>	9,20	~8,77 très large	double t app. 5,09 $J_{HF}=49$ $L \sim 7,5$	double q à 5,67 $J_{HF}=49,5$ $ J_{ae} + J_{aa} = 14$
 <u>23a</u>	9,19	d 8,86 $J_{HF}=4,5$	d ~ 5,11 J_{HF} non mesurable $L \sim 30$	double t à 5,71 interférence de signaux (H17) $J_{HH} \sim 25$ $L \sim 5,5$
 <u>31</u>	9,07	8,76 $L \sim 6$	d à 5,09 $J_{HF}=49,5$ $L \sim 8$	double q à 5,63 $J_{HF}=49$ $ J_{ae} + J_{aa} = 14$
 <u>25</u>	9,32	8,84 s	d à 5,07 $J_{HF}=49$ $L \sim 24$	5,23 $L \sim 4,5$
 <u>32</u>	9,20	8,78 élargi	d à 5,10 $J_{HF}=49,5$ $L \sim 8$	q à 5,23 $ J_{aa} + J_{ae} = 15$
 <u>26</u>	9,12	8,82	d à 5,06 $J_{HF}=50,5$ $L \sim 25$	5,19 $L \sim 4,5$
 <u>33</u>	9,00	8,75 $L \sim 3,5$	doublet. app. 5,11 $J_{HF}=49,5$ $L \sim 7,5$	q à 5,27 $ J_{aa} + J_{ae} = 15$
 <u>20</u>	9,32	8,80	d à 5,06 $J_{HF}=49$ $L \sim 20$	~t 6,45 $L \sim 5$
 <u>34</u>	9,20	8,80 $L \sim 4,5$	d à 5,08 $J_{HF}=49$ $L \sim 8$	q à 6,48 $ J_{aa} + J_{ae} = 15$

D'après les modèles de DREIDING, il existe deux conformations possibles du cycle B pour que l'on ait un tel quartet : la conformation demi-chaise b ou la conformation bateau c (fig. p.32).

Le calcul théorique de la somme des constantes de couplage ($|J_{aa}| + |J_{ae}|$) d'après les angles projectifs à l'aide de la courbe dérivant des équations de KARPLUS (53), nous donne :

$$|J_{aa}| + |J_{ae}| \text{ (demi-chaise b) } \neq 18,5 \text{ Hz}$$

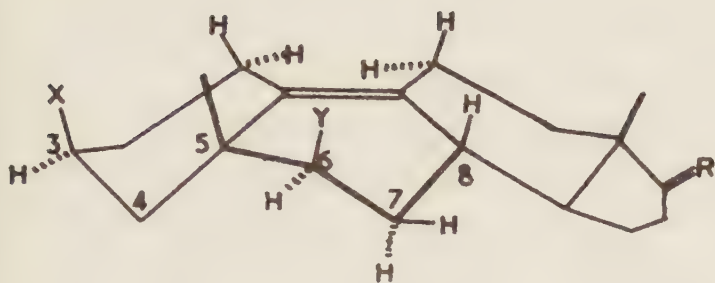
$$|J_{aa}| + |J_{ae}| \text{ (bateau c) } \neq 14 \text{ Hz.}$$

Si la valeur calculée pour la forme bateau se rapproche le plus de la valeur expérimentale, on ne peut cependant pas conclure en faveur de l'une ou de l'autre conformation.

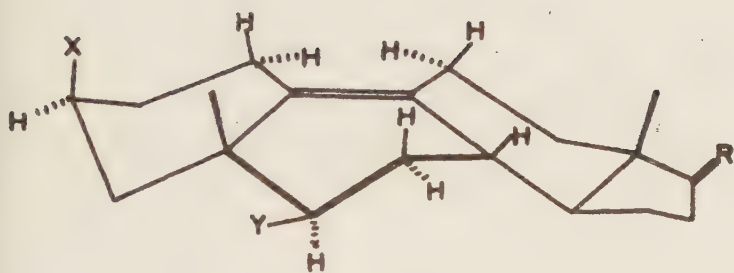
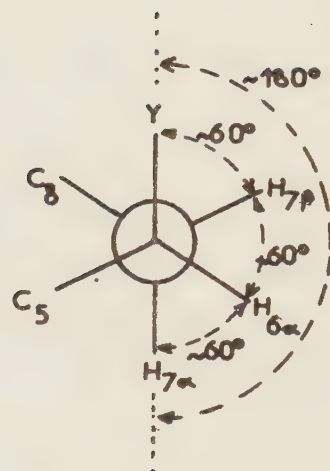
De plus, considérant les principales interactions possibles, toujours d'après les modèles de DREIDING, nous obtenons le bilan suivant :

Intéractions H - H	Demi-chaise <u>b</u>	bateau <u>c</u>
1 α - 11 α	1,4 Å	2 Å
5 β Me - 7 β	2,4 Å	> 2,5 Å
5 β Me - 8 β	> 2,5 Å	2,4 Å

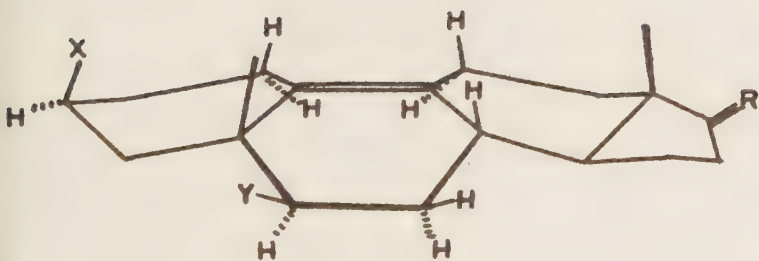
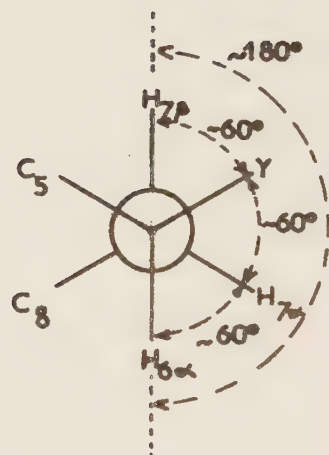
Il semble que l'énergie relative aux principales interactions soit donc moins importante pour la forme bateau que pour la forme demi-chaise. C'est surtout l'interaction 1-11 qui intervient sachant que la somme des rayons de Van der WAALS des deux hydrogènes est de 2,4 Å.



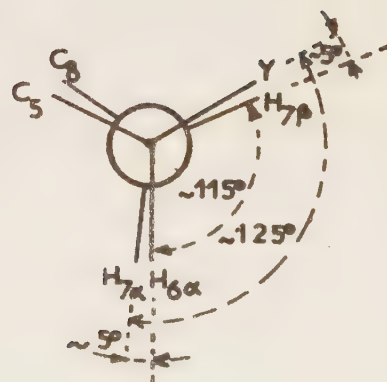
|a



|b



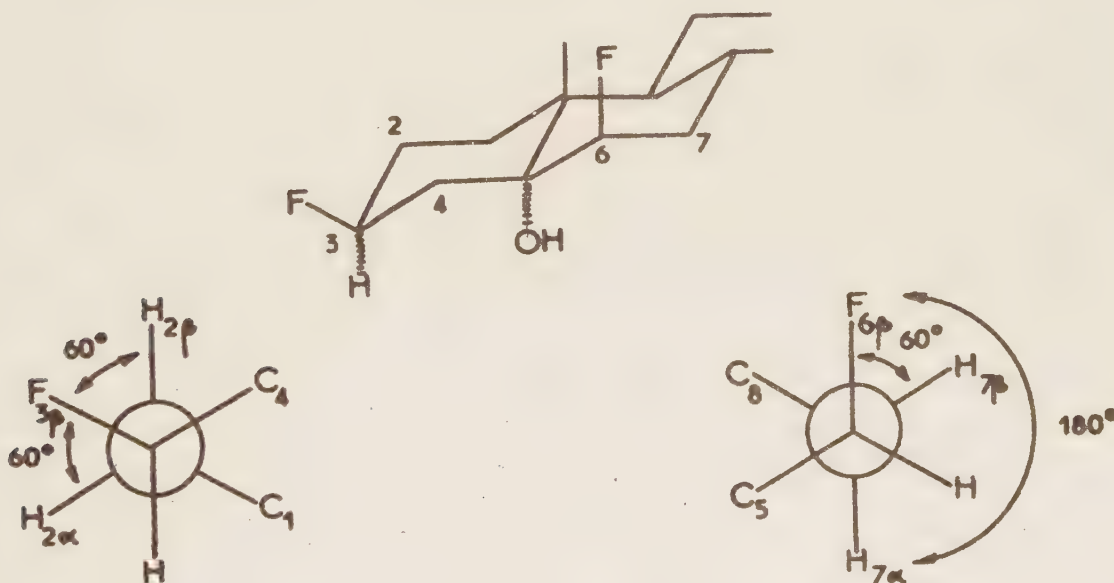
|c



Toutefois, si les considérations précédentes apportent des renseignements favorables, à une structure bateau (c) pour le cycle B, c'est l'étude de la résonance magnétique du fluor 6β qui a confirmé l'existence d'une telle conformation.

Considérons le spectre RMN du ^{19}F du couple de dérivés 3β , 6β difluorés 19a et 30 (spectres p34), extraits du tableau II. Nous avons choisi ces deux composés, parce qu'étant difluorés, l'étude des signaux du fluor sera en partie applicable à tout autre dérivé de même structure possédant un fluor en 3β ou 6β (voir tableau II).

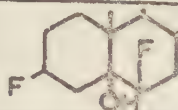
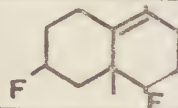
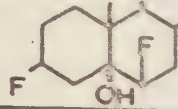
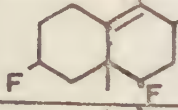
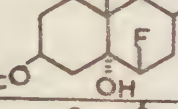
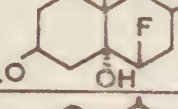
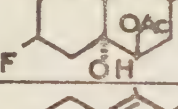
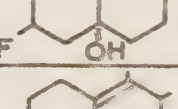
Le difluoro- 3β , 6β hydroxy- 5α cholestane 19a est un exemple classique pour la spectrographie RMN du ^{19}F ; en effet, la molécule a la forme normale des stéroïdes avec les jonctions de cycles trans et les cycles A, B et C "chaises". Le fluor- 3β est équatorial et le 6β axial. Nous pouvons donc considérer que les angles projectifs sont ceux habituellement déterminés pour deux carbones adjacents d'un cyclohexane chaise :



Le fluor 3β équatorial apparaît sous la forme d'un doublet à 114,44 ppm, la seule constante de couplage importante étant $J_{\text{HF gem}} = 50 \text{ Hz}$; les autres couplages du fluor équatorial avec les quatre protons vicinaux à 60° sont inférieurs à 12 Hz (voir chapitre IV). Ceci est d'ailleurs exprimé en première ap-

RMN ^{19}F

TABLEAU II

Composés	ϕ F-3 β	ϕ F-6 β	Forme du signal	Couplages
 <u>19a</u>	114,44	117,91	d L~75 t L~115	$J_{\text{gem}} = 50$ $J_{\text{g}} = 51$ $J_{\text{vic}} = 43$
 <u>30</u>	114,57	128,65	quadruplet L~140 "double q" L~87	$J_{\text{g}} = 50,8$; $J_{\text{vaa}} = 42$; $J_{\text{vae}} = 12$ $J_{\text{g}} = 50$; $J_{\text{ee}} + J_{\text{ea}} \sim 30$
 <u>23a</u>	114,66	118,15	d L~76,5 t L~117	$J_{\text{g}} = 49,7$ $J_{\text{g}} = 50$ $J_{\text{vaa}} = 44$
 <u>31</u>	114,62	128,81	quadruplet L~140 "double q" L~84	$J_{\text{g}} = 50$; $J_{\text{vaa}} = 42$; $J_{\text{vae}} = 12$ $J_{\text{g}} = 50$; $J_{\text{ee}} + J_{\text{ea}} \sim 27$
 <u>17a</u>		117,9	t L~105	$J_{\text{g}} = 50$ $J_{\text{vaa}} \sim 43$
 <u>29</u>		128,7	d "double q" L~88	$J_{\text{g}} = 50$ $J_{\text{ee}} + J_{\text{ea}} \sim 32$
 <u>13a</u>		112,7	t L~100	$J_{\text{g}} \sim 50$ $J_{\text{vaa}} \sim 40$
 <u>28</u>		128,4	d "double q" L~88	$J_{\text{g}} \sim 50$ $J_{\text{ee}} + J_{\text{ea}} \sim 30$
 <u>25</u>	114,25		d L~75	$J_{\text{g}} = 51$
 <u>32</u>	115,56		quadruplet L~154	$J_{\text{g}} = 49$ $J_{\text{vaa}} \sim 45$
 <u>34</u>	115,18		quadruplet L~153	$J_{\text{g}} \sim 48$
 <u>36</u>	114,5		quadruplet L~155	$J_{\text{g}} = 51$ $J_{\text{vaa}} \sim 40$
 <u>3c</u>	113,99		d L~78	$J_{\text{g}} \sim 50$
 <u>39</u>	111,95		quadruplet L~140	$J_{\text{g}} \sim 50$

proximation par la largeur à mi-hauteur du signal ($L \sim 75$) qui représente, dans ce cas, à peu près la somme des constantes de couplage F-H.

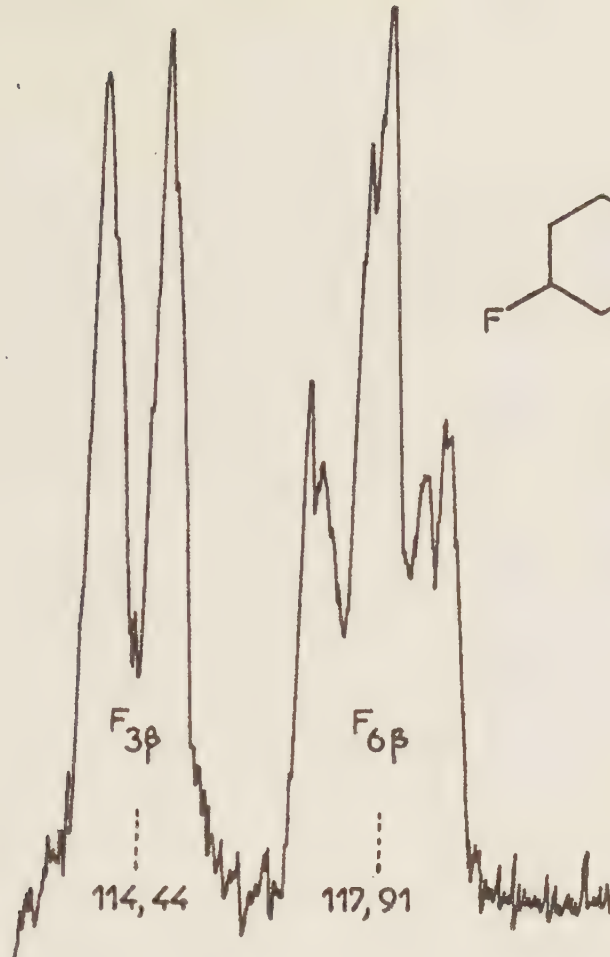
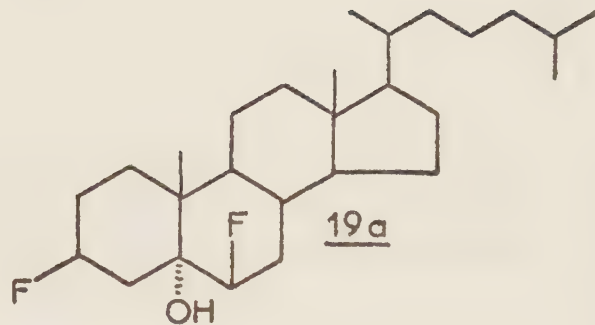
Quant au fluor 6β axial, adjacent au seul méthylène 7, il apparaît à 117,91 ppm, sous la forme générale d'un triplet qui, à meilleure résolution, devient complexe. Ce triplet est dû aux deux grandes constantes de couplage $J_{HF \text{ gem}} = 51 \text{ Hz}$ et $J_{vic.aa.} = 42 \pm 3 \text{ Hz}$, le fluor et le proton 7α axiaux formant un angle projectif de $\sim 180^\circ$. La structure fine, dont ce triplet est l'enveloppe, est due au couplage du fluor et du H- 7β à 60° (12Hz) et au couplage à longue distance du fluor 6β et des protons du méthyle-19 (4,5 Hz d'après le spectre de RMN du ^1H). Cet ensemble de constantes de couplage est à peu près bien représenté par la largeur à mi-hauteur du signal : $L = 115 \pm 3 \text{ Hz}$ ($\# |J_{FH \text{ gem}}| + |J_{FHvic.aa}| + |J_{FHvic.ae}| + 3 |J_{FH,19}|$).

Les positions respectivement équatoriale et axiale du fluor- 3β et 6β sont donc confirmées par le spectre de résonance magnétique nucléaire du fluor et nous pouvons en déduire qu'il sera possible de déterminer la position d'un fluor en analysant et la forme et la largeur à mi-hauteur du signal de RMN.

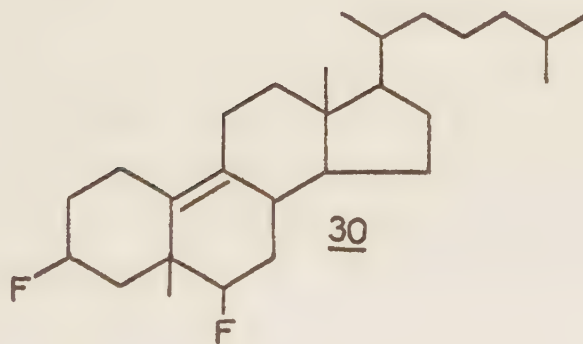
Nous pouvons appliquer ceci à l'étude du spectre du composé réarrangé 30 :

Nous avons montré, en consultant les spectres RMN du ^1H des composés réarrangés, que le substituant 3β était axial, ce qui apparaît immédiatement dans le signal du fluor- 3β , quadruplet complexe et large ($L \sim 140 \text{ Hz}$) à 114,57 ppm dû aux trois couplages importants du fluor avec le proton géminal 3α ($J_{HFgem} = 50,8 \text{ Hz}$) et les deux hydrogènes vicinaux 2α et 4α axiaux formant chacun un angle projectif de $\sim 180^\circ$ avec le fluor ($J_{HFvic.aa} \sim 42 \pm 3 \text{ Hz}$). On peut, sans erreur considérable, mesurer par découplage sur l'un des deux triplets constituant les bandes extrêmes du quadruplet, les constantes de couplage du fluor avec les protons 2β et 4β voisins à $\sim 60^\circ$: $J_{FHvic.ae} = 12 \text{ Hz}$. Il ne faut pas cependant négliger le faible couplage à longue distance du fluor 3β avec les protons du méthyle-19, ce qui élargit encore le signal.

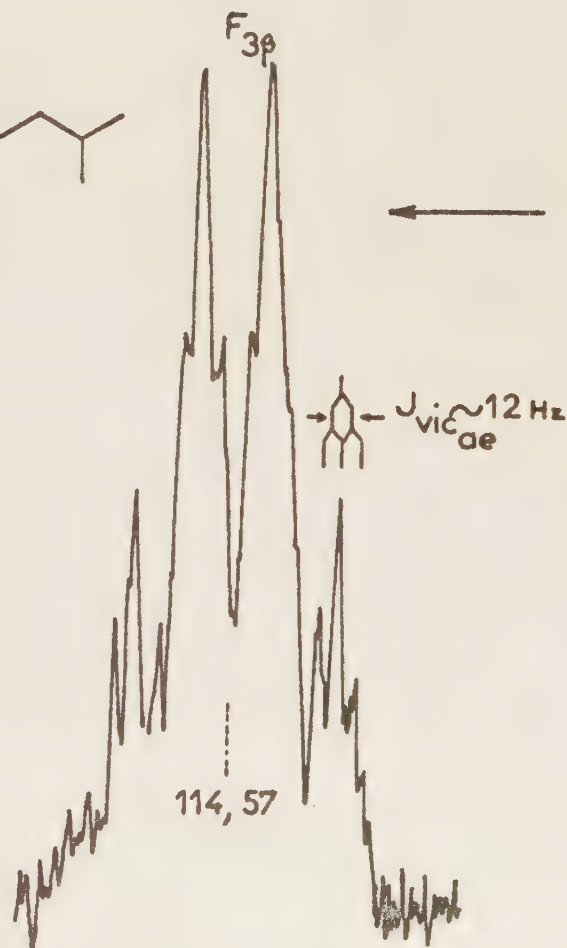
R.M.N ^{19}F



$\text{F}_{6\beta}$



$\text{F}_{3\beta}$



Dans les spectres de RMN du proton, pour les dérivés de WESTPHALEN 3β fluorés, ce couplage se traduit par un élargissement du méthyle-19 en position 5.

Pour les dérivés difluorés 30 et 31, le fluor 6β étant aussi couplé au méthyle-19, ce dernier apparaît très élargi et déformé sous l'effet des deux couplages à longue distance.

Le deuxième signal du spectre de 30, correspondant au fluor 6β , apparaît à 128,65 ppm, valeur relativement élevée, sous l'aspect d'un doublet aux composantes élargies sur un spectre pris à vitesse normale (~ 13 Hz/mm), et ayant chacune la forme d'un doublet plus ou moins complexe sur le spectre à déroulement plus lent. (~ 5 Hz/mm)^(*). La largeur à mi-hauteur du signal est de 87 Hz.

Si nous nous reportons aux schémas de la page 32 (Y=F) nous ne pouvons attribuer ce signal au 6β axial de la structure a, couplé fortement au proton 6α geminal et à l'hydrogène 7α axial, ce qui conduirait à un triplet analogue à celui rencontré précédemment pour le fluor 6β du dérivé non réarrangé 19a.

Le doublet, constituant le signal, ferait plutôt pencher pour la structure demi-chaise b où le fluor équatorial intensément couplé à l'hydrogène 6α gem ($J_{\text{FHgem}} = 50$ Hz) serait faiblement couplé avec les deux hydrogènes 7α et 7β (angles projectifs $\sim 60^\circ$) ($J_{\text{FHvic. ee}} \sim 10$ Hz) ; mais la largeur à mi-hauteur du signal (87 Hz) ou ea

est trop importante, puisque nous avons vu que pour le fluor 3β équatorial de 19a, couplé avec 4 hydrogènes vicinaux à 60° , le doublet avait une largeur à mi-hauteur de ~ 75 Hz. Même en tenant compte du couplage à longue distance F- $^{\text{H}}$ 19 ($J_{\text{max}} \sim 2,5$) qui se retrouve dans les spectres du proton où il est possible de le mesurer, la largeur à mi-hauteur n'est pas compatible avec une telle structure.

En première approximation, nous pourrions écrire la valeur de la largeur à mi-hauteur pour la forme b de la manière suivante :

$$L \leq |J_{\text{FHgem}}| + 2 |J_{\text{FHvic.60}^\circ}| + 3 |J_{\text{FH}_{19}}|$$

$$\leq 50 + (2 \times 10) + (3 \times 2,5) \simeq 77,5 \text{ Hz.}$$

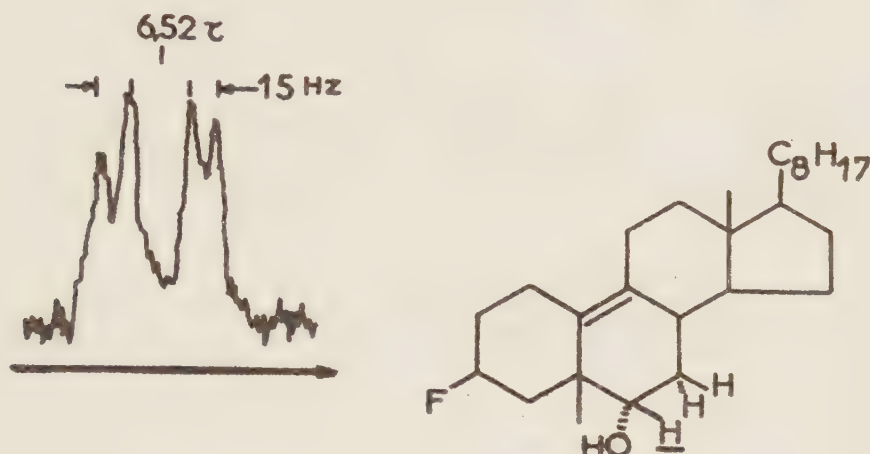
valeur trop faible par rapport à la largeur expérimentale.

Par contre, si nous considérons la forme bateau c, il faut remarquer, d'après les modèles de DREIDING, que les substituants en 6 et 7 ont pris des positions quasi éclipsées, d'où des angles projectifs voisins de 5° et 125° , ce qui a pour conséquence deux couplages plus importants entre le fluor et les deux protons vicinaux que si les angles projectifs étaient de 60° . Dans la Littérature, on trouve, en effet, quelques exemples de valeurs de couplages $J_{\text{FHvic.}}$ pour des angles projectifs voisins de 0° et 120° : 19,7 Hz pour le fluoro-1 indanol-2 trans (angle projectif $\sim 0^\circ$), 14,6 Hz pour le fluoro-1 indanol-2 cis (angle projectif supposé $\sim 120^\circ$) (54) ; 24,7 Hz (angle projectif $\sim 0^\circ$) et 12,2 Hz (angle projectif $\sim 120^\circ$) pour le fluoro-5 endo hexachlorobicyclo (2.2.1)heptène, (55) ; des valeurs semblables sont rapportées dans l'étude de fluoro-2' et 3' nucléosides (56) et de carbohydrates fluorés (57).

Ces exemples doivent être cependant considérés avec une certaine réserve, uniquement pour concevoir un ordre de grandeur de ces couplages, les angles projectifs cités étant estimés et non pas déterminés exactement, les couples F-H considérés souvent au voisinage de substituants électronégatifs, si ce n'est géminés à ceux-ci, et, comme dans le cas des carbohydrates, les molécules comportant de nombreux substituants polaires.

Il est alors possible de considérer le groupe H-7 β , H-7 α et F-6 β comme un système ABX où X serait le fluor-6 β . Cet ensemble s'apparente d'ailleurs au système H-7 β , H-7 α , et H-6 β de l'alcool 34a dont la partie X (H-6 β) est caractérisée par un quartet ($|J_{\text{ee}}| + |J_{\text{ea}}| = 15 \text{ Hz}$) à 6,52 - cf. tableau III - .

L'aspect des multiplets de chaque composante du double signal à 128,65 ppm (P.36) rappelle d'ailleurs celui du quartet observé dans le spectre RMN du ^1H de l'alcool 34a.



La complexité des multiplets, se rapprochant du quartet attendu pour chaque bande du signal est due au faible couplage à longue distance (2 à 2,5Hz) avec les trois protons équivalents du méthyle-19 en position 5.

La définition du signal étant insuffisante pour mettre en évidence le quartet par découplage et mesurer la somme des constantes $|J_{\text{F-H}7\beta}| + |J_{\text{F-H}7\alpha}|$, nous avons déterminé celle-ci avec une précision acceptable, par différence entre la largeur à mi-hauteur et les autres couplages connus.

Nous connaissons, en effet, la constante de couplage géminale F-H_{6 α} - d'ailleurs directement mesurable sur le spectre, puisque c'est la distance entre les deux principales composantes du signal - et nous savons d'après les spectres de RMN du ^1H des dérivés réarrangés 6 β -fluorés que la constante $J_{\text{F-H}19}$ est comprise entre 2 et 2,5Hz. Nous pouvons donc écrire :

$$|J_{\text{FH}7\beta}| + |J_{\text{FH}7\alpha}| \neq L - \left[|J_{\text{FHgem}}| + 3|J_{\text{FH}19}| \right]$$

Ne pouvant dans ce cas déterminer exactement $J_{F-H_{19}}$ sur le spectre du proton, nous noterons :

$$87 - (50 + 3 \times 2,5) \leq |J_{FH_{7\beta}}| + |J_{FH_{7\alpha}}| \leq 87 - (50 + 3 \times 2)$$

$$29,5 \text{ Hz} \leq |J_{FH_{7\beta}}| + |J_{FH_{7\alpha}}| \leq 31 \text{ Hz.}$$

Ce calcul, appliqué aux autres dérivés réarrangés 6 β fluorés conduit aux sommes suivantes : 26,5-28Hz pour 31, $\sim$ 32 Hz pour 29 et $\sim$ 30 Hz pour 28, ce qui est en accord avec la structure proposée.

A la suite de cette étude, nous serions amenés à déduire, s'il est démontré que les produits réarrangés fluorés en 6 β ont un cycle B bateau, qu'étant donnée la différence des encombrements stériques respectifs de l'atome de fluor et des groupements acétoxyde ou hydroxyle, les "diacétates de WESTPHALEN", possédant une de ces substitutions en 6 β , ont un cycle B demi-chaise, le méthyle-19 en 5 et le groupement relativement encombrant étant ainsi dans des positions de gêne stérique minimum.

Mais nous remarquerons que lorsque nous comparons les glissements chimiques du méthyle-18 des fluorhydrines de départ à ceux des dérivés réarrangés correspondants (tableau I), le signal du CH₃-18 a glissé exactement de 0,12 τ vers les champs faibles. Ce déplacement est certainement dû à la présence de la double liaison 9-10 et surtout à la position dans l'espace du méthyle-18 par rapport à cette double liaison :

Il faut donc conclure que l'on retrouve chaque fois la même forme du nouveau squelette stéroïdique. En observant le tableau I il est évident que cette constatation est valable pour tous les différents "diacétates de Westphalen" étudiés, quelle que soit la substituant 6 β . Les couples de dérivés étudiés par M. MOUSSERON-CANET et J.C. GUILLEUX (19, 42, 44) présentent la même caractéristique. Or, si ces composés possédaient une structure demi-chaise b, la position du méthyle-18 par rapport au plan de la liaison éthylénique (fig.p.32) ne serait pas la même que

pour un cycle B bateau, d'où une influence différente de la double liaison 9-10 sur le "blindage" des protons du méthyle-18.

Cette différence constante du glissement du CH_3 -18 pourra, par la suite, être utilisée pour caractériser une structure de Westphalen. Il est évident que le couple de spectres doit être pris avec le même solvant ; dans tous les cas, nous avons choisi CDCl_3 .

Il semble donc que l'on doive admettre, pour tous les produits transposés du type "Westphalen", une même structure - le cycle B bateau, la jonction A/B telle que le méthyle-19 en 5 soit axial pour les deux cycles, la jonction B/C telle que le proton 8β soit aussi axial pour les deux cycles, les cycles C/D trans - c'est-à-dire une conformation proche de la structure C.

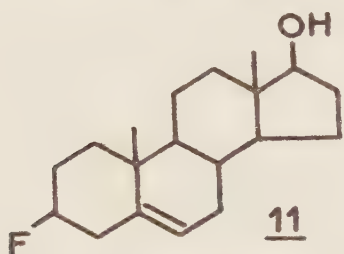
J.C.GUILLEUX est d'ailleurs parvenu à la même conclusion par une étude plus approfondie du quartet donné par les protons en 6, et surtout, en considérant les énergies introduites par les différentes conformations du cycle B (19,44).

Des essais de RMN à chaud, du ^1H à 98° dans ϕ -CN pour le fluoroacétate réarrangé 32 et du ^{19}F dans CDCl_3 pour le difluorure 30, ne rendent pas compte de changements notables dans la structure.

III - Dérivés de WESTPHALEN sans substituant en 6.

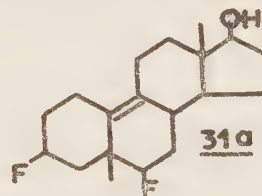
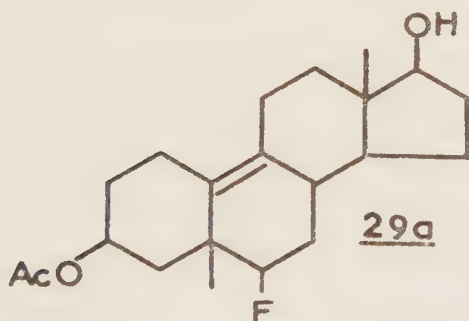
L'intérêt biologique reconnu des hormones stéroïdiques fluorées, nous a amenés à faire effectuer divers tests sur certains de nos produits.

En particulier, le fluorure d'androsténolone réduit en 17, 11, nous ayant permis d'observer un effet d'accélération considérable sur la vitesse d'oxydation de l'hydroxyle 17 β par la 3 (ou 17) β - hydroxystéroïde NAD oxydoréductase (de pseudomonas testosteroni) (58), nous a encouragés à synthétiser et tester de nouveaux dérivés fluorés.



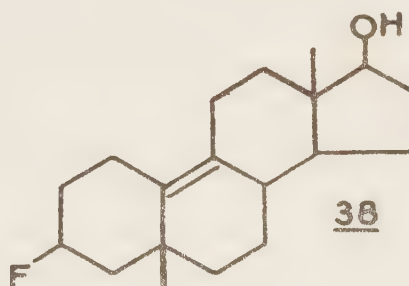
Ces dérivés, qu'ils soient 3 β ou 6 β fluorés, se sont montrés bien meilleurs substrats que leurs homologues non fluorés, même avec une conformation "Westphalen".*

C'est le cas du difluorure 31a et du fluoroacétate 29a obtenu par réduction sélective au tritertiobutoxyhydrure d'aluminium-lithium de la cétone en 17 de 28.



La présence de trois fonctions sur la molécule rend toutefois complexe l'interprétation des résultats ; aussi, nous sommes-nous proposés de synthétiser le fluoroalcool 38 de

type Westphalen, isomère du fluorure 11.



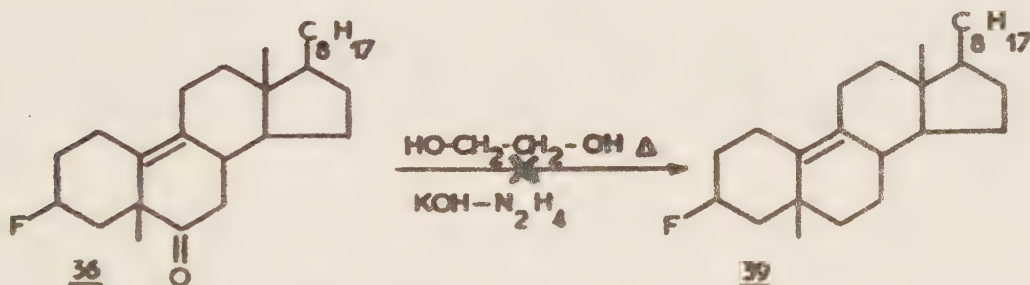
(*) Nous remercions M.FOSSET qui nous a communiqué ces résultats.

1°/ Méthodes négatives.

Les tableaux du § I montrent clairement que les techniques pour effectuer la transposition de Westphalen ne conduisaient pas au dérivé réarrangé à partir des composés 5 α -hydroxylés non substitués en 6 β . Nous avons donc essayé d'autres méthodes de réduction. Les essais ont été effectués dans la série du cholestane, ce qui évite les difficultés introduites par une fonction oxygénée en 17.

a) Réaction de Wolff-Kishner, modifiée par Huang-Minlon (59).

Cet essai a donc été réalisé sur le dérivé cétonique 36 qui, théoriquement, aurait dû nous conduire au composé réduit 39.



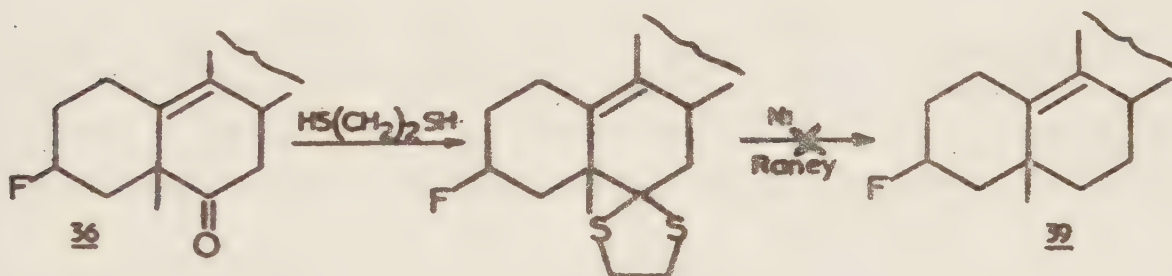
Un échantillon de 36 a été soumis en présence d'éthylène glycol à un chauffage à $\sim 200^\circ$ avec de la potasse et de l'hydrazine anhydre, durant quatre jours. La réaction, suivie en CCM et IR montre que le produit de départ est fragile dans ce milieu et subit de multiples transformations (éliminations et réarrangements) qui conduisent à de nombreux dérivés peu polaires. De telles réactions d'élimination et d'isomérisation se produisant au cours de la réaction de Wolff-Kishner ont été rapportées dans la littérature (60).

b) Réduction du thiocétal en 6 (WOLFROM).

La thiocétalisation d'une cétone par l'éthylène dithiol dans l'acide acétique en présence d'acide paratoluène sulfonique est classique et habituellement rapide. Il faut ici

plus de 24 heures pour que la bande cétone disparaisse en IR et, après extraction et chromatographie, apparaissent de nombreux produits plus ou moins polaires en CCM. Il semble que nous nous trouvions ici devant un problème de gêne stérique ; le groupement $-S-CH_2-CH_2-S-$ étant très volumineux, sa fixation est gênée en particulier par la proximité du méthyle-19 sur le carbone 5 voisin.

Nous avons alors essayé une technique décrite par FIESER (61) où l'éthylènedithiol en excès est utilisé pur sur le stérol et la réaction catalysée par l'éthérate du trifluorure de bore. Au bout de 5 mn, le produit de la réaction est isolé. Le spectre IR ne présente pas de bande $C=O$, mais de faibles bandes $C-S$ - et une CCM montre que le produit brut est pratiquement pur.



Cependant, les essais de réduction selon la technique au Ni de Raney (62), ont, ici aussi, conduit à une multitude de produits non identifiables.

c) Action de $(Et)_2N-CF_2-CHClF$ sur l'alcool tertiaire 5α .

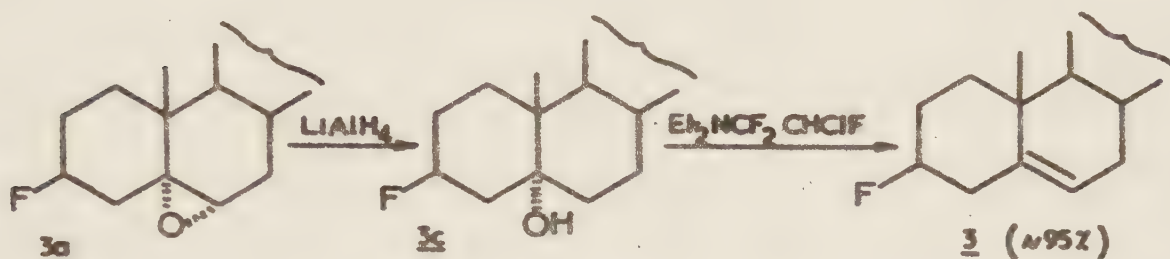
Nous indiquons, dans le chapitre I, que l'amine fluorée pouvait jouer le rôle d'un excellent agent de deshydratation et même de transposition, surtout avec les alcools tertiaires.

Le fluoro- 3β hydroxy- 5α cholestane, 3c, obtenu par réduction du fluoro époxyde 3a a été soumis à l'action de l'amine fluorée sous différentes conditions de solvant et de température.

Ainsi, l'alcool tertiaire 3c reste inchangé avec un léger excès (par rapport à la quantité stoechiométrique) d'amine fluorée, à température ambiante dans le chlorure de méthylène anhydre. De même, le produit de départ est recouvré entièrement après

24 heures de reflux dans le T.H.F. anhydre ou même à 90-100° dans le DMSO anhydre.

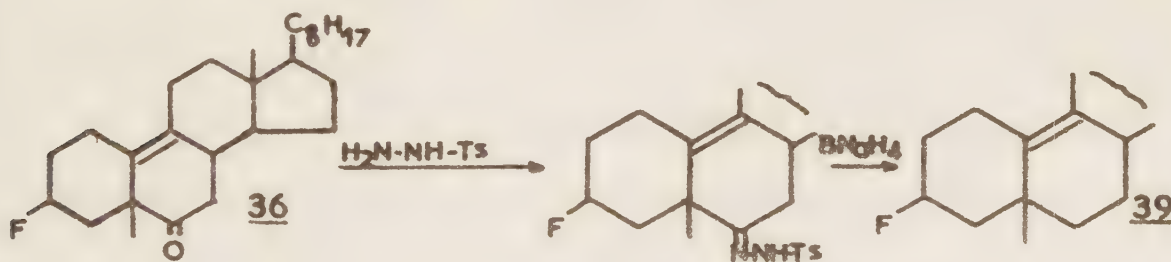
Le fluorure 3c mis directement en présence d'un grand excès d'amine fluorée, sans autre solvant, et chauffé un quart d'heure conduit au fluorure de cholestéryle 3.



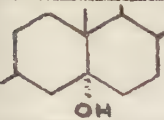
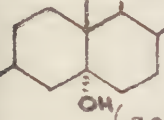
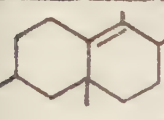
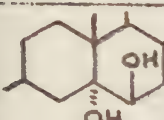
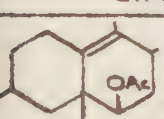
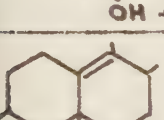
Le spectre RMN du dérivé 3c est décrit dans le tableau III, le glissement chimique du méthyle-18 nous permettra, en effet, de situer celui du dérivé réarrangé correspondant 39 et contribuera donc à l'identification de ce dernier (voir §II-3b).

2°/ Réduction de la tosylhydrazone en 6.

Nous avons été plus heureux avec cette technique décrite par CAGLIOTI et GRASSELLI (63). La préparation de la tosylhydrazone demande beaucoup plus de temps que prévu (64), ce qui prouve une fois de plus la difficulté d'approche au niveau du carbone 6 de la molécule réarrangée.



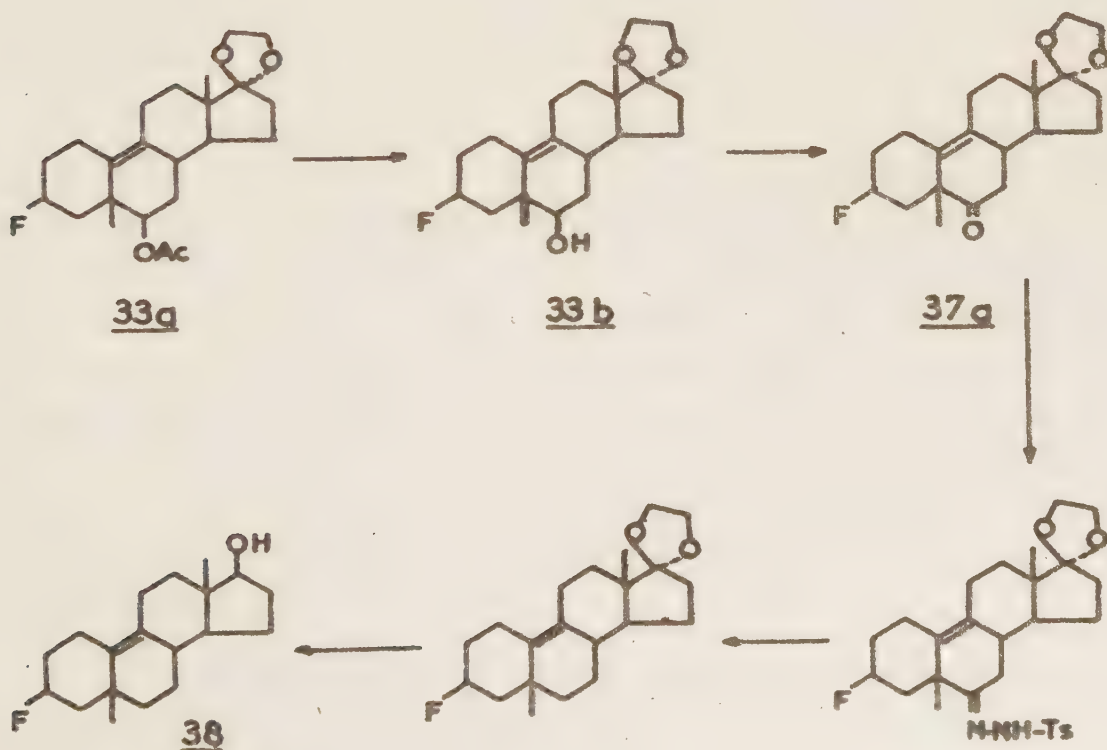
Une fois la tosylhydrazone isolée, elle est réduite par le borohydrure de sodium à reflux dans le dioxanne ; et il a ainsi été possible d'isoler le fluorure 39 attendu. Les caractéristiques physiques du produit obtenu sont en accord avec la structure

COMPOSES	: CH ₃ -18 :	CH ₃ - 19 :	H - 3 α :	H - 6 :	Divers
 <u>3c</u>	: 9,34	: 8,99	: d. 5,10 J _{HF} =50 L~20	: -	: -
 <u>39</u>	: 9,22	: d. 8,81 J _{HF} ~1,5	: d. 5,17 J _{HF} =50 L~10	: -	: -
 <u>4c</u> (sol. sat)	: 9,26	: 8,975	: d. à 5,02 J _{HF} ~49	: -	: 17 α -H t. à 6,36 J _{HH} ~7
 <u>38</u>	: 9,14	: d. 8,80 J _{HF} ~1,3	: d. 5,12 J _{HF} =49 L~10	: -	: 17 α -H t. à 6,37 J _{HH} ~7,5
 <u>22</u> (DMSO D ₆)	: 8,97	: 8,77	: d. 5,10 J _{HF} ~49	: OH - 6 β d 5,34 J=4	: OH - 5 α s. 5,90
 <u>35</u>	: 9,00	: 8,82 L~3,5	: double t. 5,09 J _{HF} =48,5 L~7,5	: q. à 6,45 J _{aal} + J _{aal} =15	: -
 <u>32</u> (p-CN)	: 9,28	: 8,70 L~5	: d. 5,06 J _{HF} =49,5 L~8	: q. à 5,15 J _{aal} + J _{aal} =15	: -
 <u>36</u>	: 9,22	: 8,62 J _{HF} ~1,5	: d. 5,05 J _{HF} =48 L~8	: -	: -
 <u>34a</u>	: 9,225	: 8,69 L~4,5	: d. 5,04 J _{HF} =48,5 L~8	: q. à 6,52 J _{aal} + J _{aal} =15	: -
 <u>40</u> OTs	: 9,26	: 8,82 L~4,5	: d. 5,17 J _{HF} =48 L~8	: 5,30-6,10 su- perposition des signaux (3,5H)	: 7,58 (CH ₃ du 6 β -OTs)
 <u>41</u> OMs	: 9,20	: d. 8,76 J _{HF} ~1	: d. 5,07 J _{HF} =47 L~7	: q. à 5,42 J _{aal} + J _{aal} =15	: 7,02 (CH ₃ du 6 β -OMs)
 <u>42</u> OMs	: 9,23	: 8,65 L~4	: d. 5,03 J _{HF} =48 L~8	: q. à 5,44 J _{aal} + J _{aal} =15	: 7,06 (CH ₃ du 6 α -OMs)

donnée : l'analyse centésimale est correcte ; le spectre IR est assez pauvre en bandes, semblable à celui du fluorure de cholesté-ryle 3 ; le spectre UV présente l'absorption caractéristique à 206 nm ($\epsilon \sim 8000$) de la double liaison 9-10 deux fois exocyclique et enfin, les spectres RMN du ^1H et du ^{19}F sont en parfait accord avec la structure de Westphalen. (tableaux II et III)... le méthyle-18 résonne 0,12 τ plus bas que celui de 30 - .

Dans la série de l'androsténolone, la présence d'une fonction oxygénée en 17 rend la préparation du fluorure 38 moins aisée.

Ayant à notre disposition du fluoroacétate cétalisé en 17, 33a, nous pensions que l'alcool correspondant 33b, obtenu par réduction, oxydé 3 mn par le réactif de "JONES" (45) ne régénérerait pas la cétone en 17. Or, le spectre IR du produit obtenu présente deux bandes carbonyles (1743 cm^{-1} et 1715 cm^{-1}) caractérisant la dicétone 6,17, 37. ; celle-ci a donc été cétalisée sélectivement. L'évolution de la réaction est contrôlée par IR, en suivant la disparition de la bande carbonyle à $\sim 1743\text{ cm}^{-1}$ (cyclopentanone).



Le dérivé monocétalisé 37a est successivement condensé à la tosylhydrazine, réduit par $B NaH_4$ dans le dioxanne et chromatographié. Le cétal isolé est traité par le PTS dans du benzène à reflux puis réduit à l'hydrure d'aluminium-lithium, pour conduire, après purification, au dérivé réarrangé 38. Le très faible rendement de la réaction et la quantité de fluorure peu polaire obtenue au début de la chromatographie, après la réduction au borohydrure de sodium, semble indiquer qu'il y a eu échange entre l'éthylène-di-oxy-17,17 et la tosylhydrazine, d'où réduction en 17 en même temps qu'en 6. Le premier dérivé obtenu serait donc le fluoro-3 β méthyl-5 Δ^9 (5 β) androstène.

Il faut apporter des corrections à cette technique ; en particulier, il semble que le blocage de la fonction OH-17 par un dérivé pyrannylé résoudrait la plupart des problèmes et surtout celui de l'échange cétal-tosylhydrazine.

3°/ Réduction des dérivés sulfonylés en 6.

En 1951, SHEALY et DODSON (65) avaient tenté de préparer sans succès le tosylate 6 β d'un dérivé de Westphalen, et après avoir réussi à obtenir le mésylate 6 β , n'avaient pu identifier les produits résultant de sa réduction.

Le tosylate 40 du fluorure réarrangé 34, est en effet très délicat à obtenir surtout au cours de l'extraction. Il est très sensible à la chaleur, et son instabilité peut s'expliquer par l'encombrement au niveau du carbone 6, d'où un empêchement à la libre rotation du noyau aromatique : ceci peut expliquer le multiplet complexe, observé en RMN, dans la région des protons aromatiques à 2,0-2,8 τ , au lieu des quatre bandes symétriques habituellement observées pour les quatre protons aromatiques, et aussi le déplacement vers les champs faibles (5,30-6,10 τ) des deux protons d'un méthylène, probablement sous l'influence du noyau benzénique.

Le mésylate β 41, plus aisément préparé, conduit aux mêmes produits que le tosylate, au cours de leur réduction ; seules les proportions varient légèrement.

Cependant, on n'obtient pas le dérivé réarrangé 39 attendu, mais un mélange d'autres composés que nous étudierons dans le chapitre suivant. L'absence de fonctions sur le cycle B rend très difficile l'identification spectrographique des composants du mélange. Par analogie avec l'ensemble des réactions effectuées sur les tosylates de cholestéryle (chapitre I), nous avons préféré étudier d'abord la solvolysé des mésylates 6β et l'action de l'amine fluorée ($\text{Et}_2\text{-NCF}_2\text{-CHClF}$) sur l'alcool 6β correspondant.

CH A P I T R E I I I .

NOUVEAU REARRANGEMENT DES DERIVES 3 β FLUORES

"DE WESTPHALEN".

Les résultats surprenants, à la suite de la réduction des esters sulfoniques 6 β "des fluorures 3 β de Westphalen", laissent prévoir un nouveau réarrangement du squelette carboné.

La première hypothèse à envisager est la participation ou l'assistance des électrons π de la double liaison 9-10 puisque l'ensemble mésylate-6 β (ou hydroxy-6 β) et double liaison 9-10, constitue un système homoallylique. Nous avons déjà rencontré un exemple semblable dans le chapitre I, avec le cholestérol

lui-même ou son tosylate.

Toutefois, un tel mécanisme, par analogie avec l'exemple précédent, devrait pouvoir conduire au composé réduit 39, la participation de la double liaison permettant une attaque nucléophile avec rétention de configuration en 6.

Dans la réduction du tosylate de cholestéryle, on rencontre, en effet, du Δ^5 cholestène, et, dans la solvolysse, il y a régénération de cholestérol, donc, rétention de configuration du carbone 3, sommet de l'ion cyclopropanique.

Aussi, avant d'analyser les produits de la réduction des esters sulfoniques 6p, avons-nous préféré entreprendre les solvolyses de ces dérivés ; l'introduction d'un substituant autre qu'un hydrogène nous permettra de mieux situer l'attaque nucléophile, déterminer le mécanisme et préciser la conformation des nouveaux composés.

Tosylate et mésylate conduisent, au cours des réactions envisagées aux mêmes résultats. Nous n'exposerons, dans ce chapitre que les études effectuées avec les mésylates.

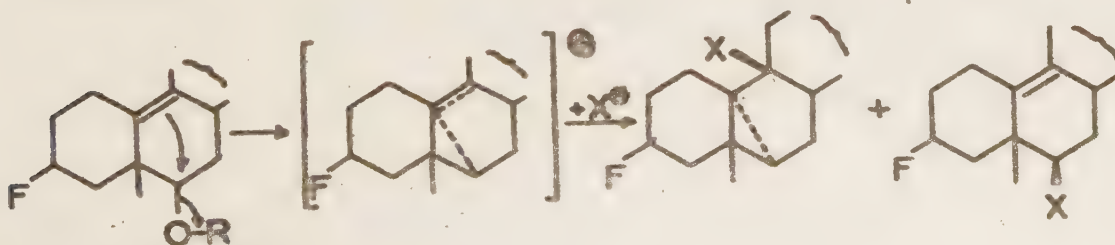
I - Solvolyse des esters sulfoniques.

Si l'ion cyclopropanique est généralement le plus stable, le composé cyclopropanique correspondant a un niveau d'énergie plus élevé que son isomère oléfinique. Pour isoler ces composés "cyclo", il faut opérer en milieu tamponné. Lors de la réduction des esters sulfoniques du cholestérol, le milieu $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ paraît particulièrement favorable à l'élaboration du cyclo- 3α , 5α cholestane. - Cf. chapitre I - . A l'origine les réactions suivantes étant entreprises pour élucider la réduction des esters sulfoniques $6\beta\Delta^9$, nous opérerons en milieu tamponné. Cependant, l'expérience montrera que le produit obtenu est stable en milieu acide.

1°/ Hydrolyse du mésylate- 6β *

Le mésylate 41 hydrolysé en présence d'acétate de potassium conduit à un dérivé hydroxylé 43 ($R^t \sim 70\%$), dont l'analyse centésimale correspond à la formule brute $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O F}$, isomère de l'alcool 34, mais dont les constantes physiques et spectrographiques sont différentes : Il est plus polaire en CCM et son point de fusion est différent de celui de 34. En infrarouge (5.10^{-3}M dans CCl_4), une bande à 3605 cm^{-1} indique que l'alcool est tertiaire, ce qui est d'ailleurs confirmé par l'absence de signal correspondant à un hydrogène géminé à un hydroxyle, dans le spectre de RMN (tableau IV).

La présence de cet alcool tertiaire peut laisser présager qu'il y a eu participation par la face α , de la double liaison 9-10, lors du départ du groupement méthanesulfonoxyle 6β , d'où attaque du nucléophile, en l'occurrence OH^- , en 9β . L'alcool ainsi obtenu serait donc tertiaire. Il pourrait être accompagné, ce qui n'est pas le cas, d'alcool- 6β 34.



* ref. 66

D'autre part, le spectre RMN ne présente pas de signal apparent de proton cyclopropanique et on observe, en spectrographie ultraviolette, une absorption à 206,5 nm ($\epsilon \sim 11600$) caractéristique d'une double liaison deux fois exocyclique (46 à 49). L'action rapide de l'acide monoperphthalique ou p.nitroperbenzoïque sur ce dérivé, confirme la présence d'une double liaison tétrasubstituée.

Il faut ajouter que le signal des protons du méthyle-19 à 8,87 (CDCl_3) ou 8,93 (CCl_4), est élargi ($L \sim 4,5\text{Hz}$) ce qui caractérise un couplage à longue distance avec le fluor 3β (*). L'hydrogène 3α géminé au fluor, apparaît sous l'aspect d'un doublet ($J_{\text{HF}} = 46\text{Hz}$) à 5,01 (CHCl_3), dont chaque composante a une largeur à mi-hauteur, L , voisine de 15Hz ; le proton n'est donc pas équatorial comme dans le produit de départ 41 ou l'alcool correspondant 34, et, il faut remarquer que la constante de couplage H-F_{gem} est plus faible que celles habituellement observées (tableaux I, II, III, IV, V).

Le produit de la solvolyse n'est donc pas un composé cyclo-10 α , 6 α hydroxy-9 β , mais il possède néanmoins un hydroxyle tertiaire et une double liaison tétrasubstituée entre deux cycles. Il est donc probable que l'insaturation se trouve toujours en 9-10.

Ce dérivé est accompagné de 10 à 15 % d'un fluorure 44, peu polaire, dont l'absorption intense à $\sim 890\text{ cm}^{-1}$, en infrarouge, et le signal étroit à 5,08, en RMN, (2H à l'intégration et absence de signal du méthyle-19) sont caractéristiques d'un méthène. Il semble que ce composé corresponde au produit d'élimination découlant de la stabilisation du carbonium intermédiaire par perte d'un H-19, ou, de la deshydratation du produit réarrangé 43.

Ce dernier reste inchangé après un long reflux en milieu acide (H_2SO_4) aqueux ; il semble donc que ce soit le produit réactionnel d'énergie la plus basse.

(*) voir chap.IV, §II.3b.

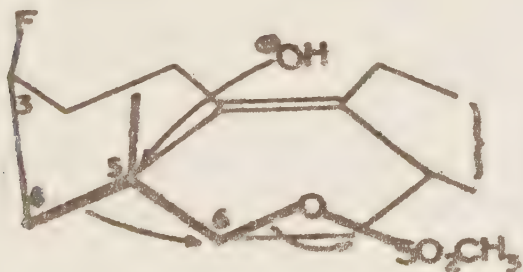
Il se deshydrate cependant par fusion avec du sulfate acide de potassium pulvérisé pour conduire au fluorure méthénique 44 précédent.

On peut donc penser que l'hydroxyle tertiaire est géminé au méthyle-19.

Au cours de la solvolysé, un tout autre réarrangement que celui faisant intervenir le système homoallylique s'est produit : il y a nécessairement eu participation ou assistance d'une autre liaison carbonée de la molécule de départ, proche du carbone 6 et dans une position favorable.

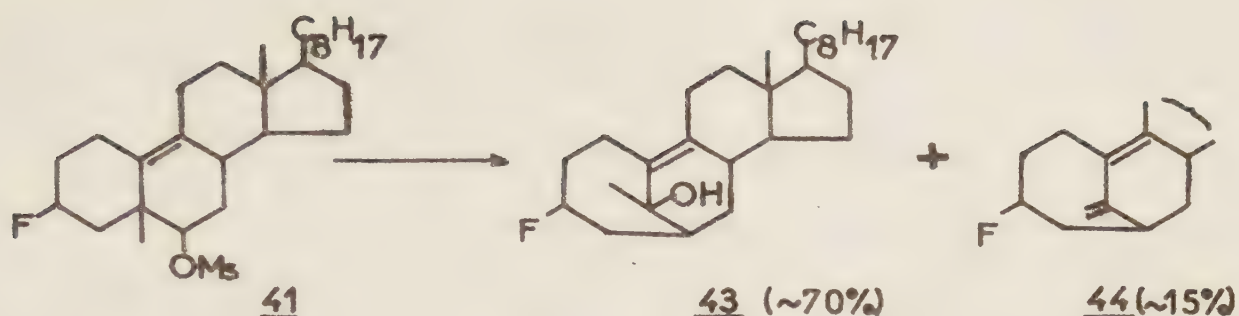
Nous avons alors envisagé la participation de la liaison 4-5, dont la population électronique est certainement perturbée par l'effet attractif du fluor 3β . Nous avons déjà admis une importante influence de l'électronégativité du fluor dans cette position, pour le réarrangement de Westphalen (§I, chap.II).

Il est alors facile d'interpréter le mécanisme de la réaction de la façon suivante : le départ du groupement sulfonyle 6β induit la rupture de la liaison 4-5 - rupture rendue aisée par la délocalisation électronique, due au fluor- 3β , de cette liaison σ - qui se reforme entre le carbone 4 et le carbone 6 (δ^+), pendant que le nucléophile OH^- attaque le carbocation naissant en 5 par le côté libre, c'est-à-dire opposé à celui de la liaison 4-5 :



Ce serait donc un mécanisme concerté, appuyé par le fait que l'on n'ait isolé qu'un seul produit hydroxylé.

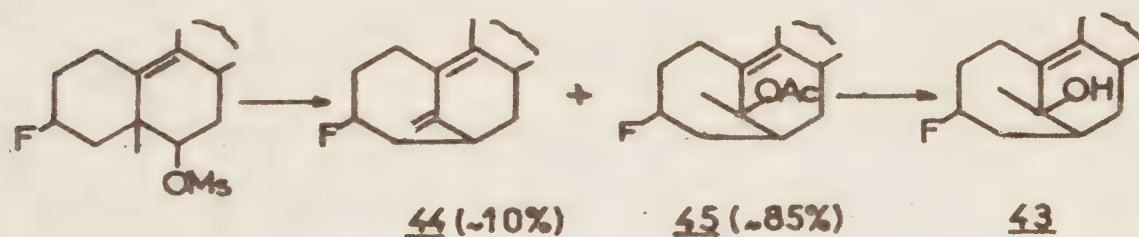
L'hydrolyse peut donc s'écrire :



Ces deux dérivés, 43 et 44, décrites dans le schéma ci-dessus sont en accord avec les résultats spectrographiques. Nous discuterons ces structures à la fin du chapitre.

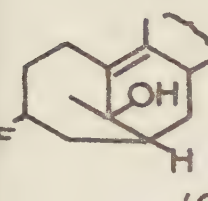
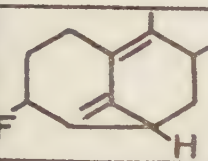
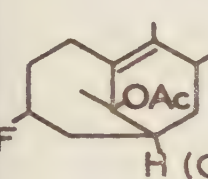
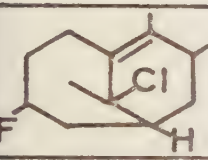
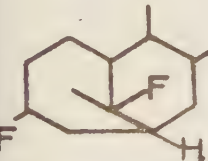
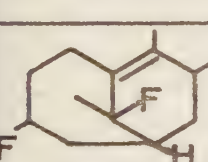
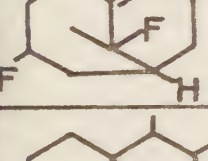
2°/ Acétolyse du mésylate-6 β .

L'acétolyse du mésylate 41 conduit rapidement, avec un rendement de $\sim 85\%$ à l'acétate tertiaire réarrangé 45 accompagné d'environ 10% du produit d'élimination 44. Ici, aussi les résultats spectrographiques sont en accord avec la structure indiquée :



L'alcool tertiaire précédent, 43, est facilement obtenu, à partir de l'acétate, par réduction.

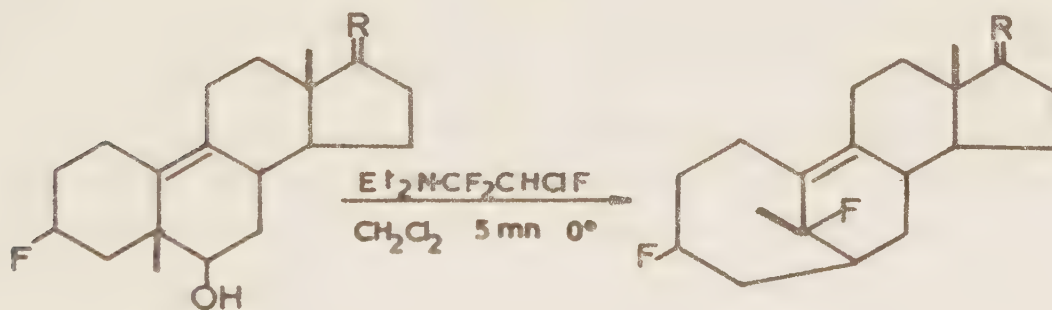
TABLEAU IV

composes	CH ₃ 18	CH ₃ 19	H-3 α	H-6 β	Divers
 43	9,26	8,87 L~4,5	d 5,01 J _{HF} =46 L~15	~ d 7,22 L~17	<u>5-OH-8,38</u> se déplace par dilution
 44	9,25	8,93	d 5,10	~ d 7,28	~ 8,22
 45	9,27	8,72 élargi	d 5,02 J _{HF} =45,5 L~14	~ d 6,44 L~17	<u>CH₃ du 5-OAc</u> 8,03
 46	9,27	8,79 L~4,5	d 5,07	~ d 6,40	8,08
 47	9,28	8,51 J _{HF} ~1	doublet 5 03 J _{HF} =45,5 L~14	~ d 6,89 J~9,5 L~19	
 48	9,27	d 8,74 élargi J _{HF} =23	d 5,01 J _{HF} =45 L~14	~ d 7,00 J _{HF} ~10 L~20	
 49	9,32	d 8,71	d 5,30		
 50	9,03	d 8,71 J _{HF} =23 L~3,5	d 5,04 J _{HF} =45 L~15	~ d 6,93 J _{HF} ~10 L~20	
 51	9,09	d 8,76 J _{HF} =23 élargi	d 5,18 J _{HF} =44 L~15	~ d 7,02 J _{HF} ~10 L~20	<u>(CH₂)₂ cétal</u> 6,18
52	9,38	8,73	d 5,42 J _{HF} =49,5 L~22		
53	9,23	8,74	d 5,48 J _{HF} =49,5 L~22	d 9,35 J _{HH} ~3,5	<u>H-17α: 5,38 J-8</u> <u>CH₃(17βOAc):</u> 7,97

I - Action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine et du chlorure de thionyle sur l'hydroxyle 6 β .

1°/ Chloro-2 trifluoro-1,1,2 triéthylamine (50).

Nous avons remarqué, dans le 1er chapitre, l'analogie entre les réactions effectuées sur les esters sulfoniques (solvolyse et réduction) et celles obtenues par action la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sur les alcools correspondants. Nous avons donc, dans le cas présent, observé l'effet de ce réactif sur les "fluorures de Westphalen" 6 β -hydroxylés : la réaction, très rapide, est effectuée dans le chlorure de méthylène anhydre. Nous avons traité de la sorte les dérivés hydroxylés 34 , 35 et 33b. Pour les deux premiers alcools (34 et 35) entièrement transformés, la chromatographie en couche mince montre qu'il ne s'est formé qu'un seul produit dans chaque cas, 46 et 47 ; le cétal-alcool 33b conduit principalement au dérivé réarrangé cétalisé 47a accompagné d'un faible pourcentage de cétone 47 résultant du fait qu'au cours de la réaction, le milieu devient acide par formation de HF (chap.I , §Ib).



34 R: C_8H_{17}

35 R: =O

33b R:

46

47 ; 47b R: OH

47a

L'analyse centésimale des composés obtenus ainsi que la richesse et l'intensité des bandes de leurs spectres IR dans la région $1200-900\text{ cm}^{-1}$ (29), confirment la présence de deux fluors.

Le fait que, dans les spectres (RMN ^1H) de ces composés - tableau IV - on n'observe qu'un doublet ($J_{\text{HF}}=45\text{Hz}$, $L\sim 14-15\text{Hz}$) caractérisant un seul hydrogène géminé à un fluor (F-3 β), prouve que le fluor introduit est tertiaire.

De plus, pour les trois fluorures 46, 47 et 47a, le méthyle-19 apparaît sous l'aspect d'un doublet dont les composantes élargies sont distantes de 23Hz . Le spectre de 46, repris dans C_6D_6 , présente une variation dans les glissements chimiques de la plupart des signaux, en particulier, des deux pics attribués aux trois protons équivalents du méthyle-19, mais leur distance, c'est-à-dire la constante de couplage, est restée la même (23Hz).

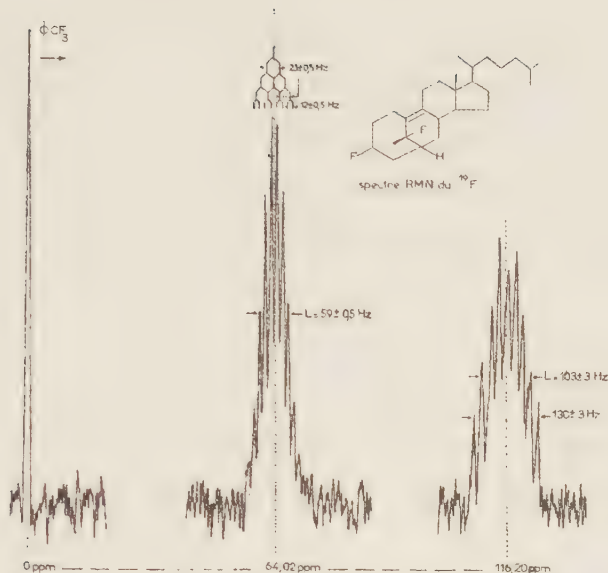
Le spectre du dérivé 47 de la série androstane, reproduit page suivante, est mieux résolu à cause de l'absence du massif méthylénique dû à la chaîne latérale des dérivés du cholestérol ; le méthyle-19 apparaît bien en un doublet ($J=23\text{Hz}$) centré à $8,71$ dont chaque composante à une largeur à mi-hauteur de $3,5\text{ Hz}$ - alors que celle du pic du méthyle-18, à $7,03$, n'est que de $1,5\text{ Hz}$ - et présente un début de dédoublement.

Le méthyle-19 de ces dérivés est donc géminé à un fluor (67), celui introduit par le réactif. En outre, les protons 19 sont couplés à longue distance avec le fluor-3 β .

La RMN du ^{19}F , résolue pour le difluorure 46, a corroboré les résultats ci-dessus ; le fluor-3 β secondaire donne un signal complexe (9 bandes) centré à $116,20\text{ ppm}$, $L=103\text{Hz}$ - largeur entre les bandes extrêmes : 130 Hz -, tandis que le fluor tertiaire donne un octet symétrique centré à $64,02\text{ ppm}$, fortement déplacé vers les champs faibles comparé à la valeur normalement



Difluoro-3 β , 5 méthyl-5(R) abeo-4 (5:6) nor-19 Δ^9 (6 β) androstènone-17



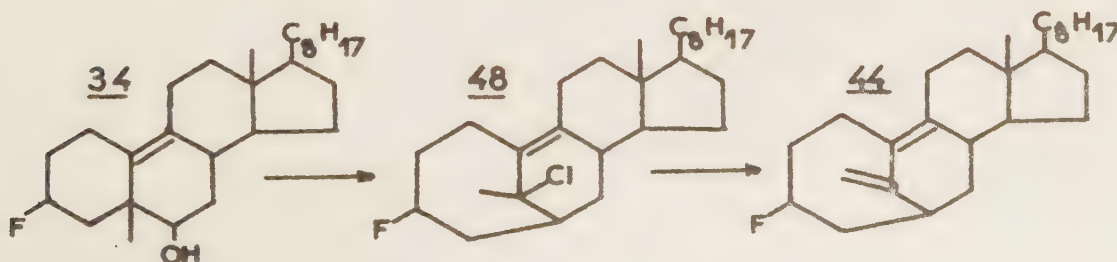
observée 95-100 ppm. Par découplage, on retrouve le quadruplet dû au couplage avec les 3 hydrogènes-19 ($J_{HF} = 23 \pm 0,5 \text{ Hz}$) dont chaque composante est dédoublée par couplage du fluor avec un autre proton vicinal, certainement le H-6 β , comme nous le verrons dans la discussion. La résonance à des champs exceptionnellement faibles de ce fluor, confirme encore sa position, en α de la double liaison 9-10 tétra-substituée doublement

exocyclique, identifiée par UV.

Enfin, un essai effectué avec le dérivé transformé 46, montre que ce dernier adsorbé longuement sur colonne d'alumine se transforme, par deshydrohalogénéation, en produit méthénique 44 rencontré auparavant. Le difluorure 47, donne par réduction l'alcool 17 β , 47b.

2°/ Chlorure de thionyle (66).

Il est aussi facile de montrer, que dans certaines conditions, le chlorure de thionyle agit sur "l'alcool de Westphalen" 34 pour conduire au réarrangement précédent avec fixation de chlore.

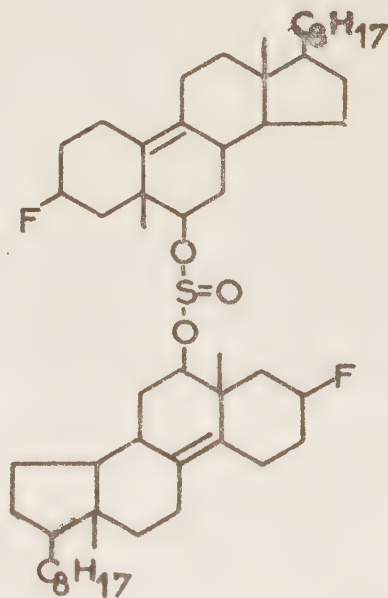


Dans CH_2Cl_2 anhydre, l'alcool 34 se transforme assez vite quantitativement en chlorure tertiaire 48. Celui-ci, par filtration rapide du mélange réactionnel, sur alumine (activité II-III), est isolé avec un rendement d'environ 90 %. Il donne un test positif avec une solution de NO_3Ag à 2 % dans le méthanol, caractéristique d'un chlore très mobile (allylique dans ce cas). Ce dérivé, chromatographié sur silice ou florisil, se deshydrohalogène en 44.

Dans Et_2O anhydre, la réaction est beaucoup plus longue et il se forme en cours de réaction une quantité importante de dérivé méthénique 44. L'éther, solvant basique, favorise l'élimination d'un proton du méthyle-19 pour neutraliser le carbonium naissant en 5.

Dans la pyridine anhydre, le réarrangement n'a pas lieu, mais il se produit une réaction rapide avec formation d'un composé unique dont les caractéristiques physiques et spectrographiques sont en faveur du diester sulfonique 48a.

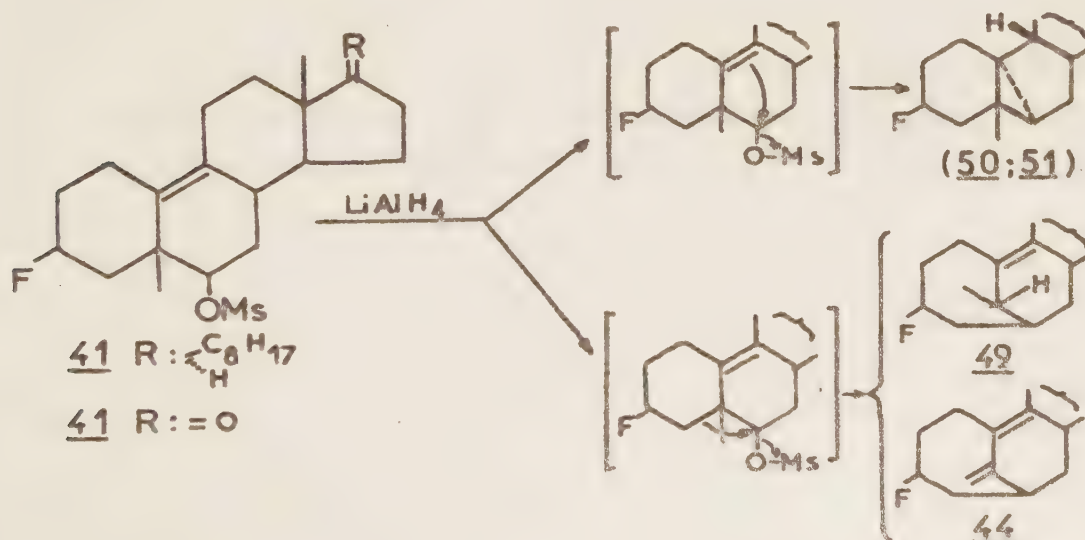
Ceci a déjà été montré par SHEALY et DODSON (65) qui avaient effectué la réaction sur le méthoxy-3 β méthyl-5 hydroxy-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) cholestane.



III - Réduction des esters sulfoniques 6 β .

Connaissant les résultats précédents, il devient plus aisé d'étudier les trois produits de la réduction par LiAlH_4 des mésylates 6 β de Westphalen. Le nombre de ces composés a été déterminé en chromatographie en couche mince au nitrate d'argent ; leur séparation est impossible par chromatographie sur colonne de silice au nitrate d'argent, où ils se dégradent très rapidement. Dans la série du cholestérol, sur silice seule, il n'est possible d'isoler que le dérivé le moins polaire ($\sim 25-40\%$), les deux autres ($\sim 50-60\%$), de même polarité, n'étant récupérés que mélangés : Les spectres IR, UV et en particulier RMN permettent d'avancer que ce mélange est constitué, en parties égales, du composé d'élimination méthénique 44 et du dérivé réduit 49 dont le signal du méthyle-19, secondaire et couplé au fluor-3 β , n'est pas identifiable dans le massif méthylénique de l'ensemble.

Quant au dérivé le moins polaire, son analyse centésimale indique que c'est un isomère de 49 mais ne possédant pas de double liaison : il n'absorbe pas en UV, ne présente pas de proton oléfinique en RMN et ne s'époxyde pas en présence d'acide monoperphthalique.



Il est normal de penser, pour expliquer ces caractéristiques, à l'assistance des électrons π de la double liaison 9-10, d'où la formation du composé cyclo-10 α , 6 α (le méthanesulfonoxyle partant étant β , le déplacement électronique doit se produire par la face α , et l'attaque du nucléophile H^- du côté β , en position 9).

Toutefois, si le méthyle-19 -qui occuperait alors l'un des sommets cyclopropaniques- résonne à 8,73 (8,75 dans CCl_4), valeur compatible pour un méthyle sur cyclopropane dans de telles molécules (68), le proton 6 β , cyclopropanique, n'est pas visible en RMN, dans cette série cholestannique. De même, le spectre IR ne permet pas de conclure, la faible bande caractéristique de la vibration C-H (sur cyclopropane) à 3060-3070 cm^{-1} n'étant pas identifiable - il n'y aurait qu'un seul hydrogène cyclopropanique - et la région 1010-1015 cm^{-1} où doit apparaître la vibration C-C cyclopropane (4) étant couverte par les absorptions C-F (29).

Nous avons alors effectué la même réduction sur le mésylate-6 β de la série androstanique, 41a. L'hydroxyle-17 β résultant de la réduction, ayant un effet nivelant en chromatographie, ainsi d'ailleurs, que l'acétoxyle-17 β obtenu par acétylation de ces alcools, nous avons traité le mélange des trois produits par l'acide paranitroperbenzoïque et pu ainsi isoler le dérivé cyclo-10 α , 6 α 51, inchangé, qui présente en RMN un doublet à 9,35 ($J_{H6\beta} - H7\alpha} = 3,5$; l'angle projectif des hydrogènes $H_{6\beta}$ et $H_{7\alpha}$ étant voisin de 90°, leur couplage est pratiquement nul) caractérisant le proton cyclopropanique 6 β .

IV - Mécanisme et discussion du nouveau réarrangement - Nomenclature.

Tous les dérivés réarrangés, issus des réactions précédemment étudiées, possèdent des caractéristiques communes représentatives de la nouvelle structure du squelette carboné (tableaux IV et V).

Les spectres de RMN ^1H ne comportent pas de signal attribuable à un proton géminé au nouveau substituant, ce qui est confirmé, pour le difluorure 46, par le signal de RMN ^{19}F . Pour ce dernier produit, ainsi que pour les difluorures 47 et 47a le doublet en RMN ^1H , du CH_3 -19 et le quadruplet dédoublé du F-5, en RMN ^{19}F montrent que le méthyle et le nouveau fluor sont géminés.

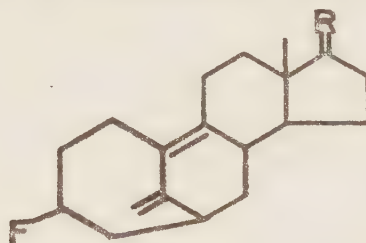
Le signal de ce méthyle-19 - le double signal pour les difluorures précédents - est, dans chaque cas, élargi ou même faiblement dédoublé par couplage à longue distance avec le fluor, ce qui implique, d'après la règle empirique de CROSS, exposée au chapitre IV, que le fluor-3 β et ce méthyle sont dans des positions respectives particulières.

La constante de couplage $\text{F}_{3\beta} - \text{H}_{3\alpha}$ géminale, (44-46Hz) inférieure à la valeur habituellement observée (50Hz) (54), la largeur à mi-hauteur ($\sim 15\text{Hz}$) de chaque composante du doublet dû au proton 3 α - elle inique que ce proton n'est pas dans une position strictement axiale ou équatoriale - rapprochée de la largeur à mi-hauteur du signal de RMN ^{19}F du fluor 3 β - $L \sim 103\text{Hz}$; or, un fluor axial donne un quadruplet beaucoup plus large et un fluor équatorial un doublet bien plus étroit - montrent qu'il s'est produit un changement dans la structure du cycle A. En particulier, il y a eu variation de l'angle des deux liaisons $\text{C}_3\text{-F}$ et $\text{C}_3\text{-H}$ ($\text{H} - \text{C} - \text{F}$) et réciproquement de l'angle $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$ (chap.IV , §I.1).

Le spectre UV prouve l'existence d'une double liaison tétrasubstituée deux fois exocyclique ($\lambda_{\text{max}} = 204\text{-}207\text{ nm}$, $\epsilon \sim 10\,000$), certainement Δ^{9-10} .

La position allylique du nouveau substituant est certaine : pour le chlorure 48, la mobilité du chlore l'indique tandis que pour le difluorure 46, c'est le signal du fluor-5 tertiaire, très déplacé vers les champs faibles, en RMN du ^{19}F , qui le prouve. Pour l'acétate 45, le méthyle du groupement acétoxyle vibre à $8,03\tau$, alors que le CH_3 (de OAc) sort habituellement en-dessous de $8,00$; cet acétate donne l'alcool 43 par réduction. La position-même du méthyle-19, en RMN, indique qu'il est sous l'influence "déblindante" de la double liaison en α .

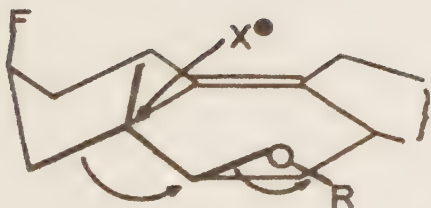
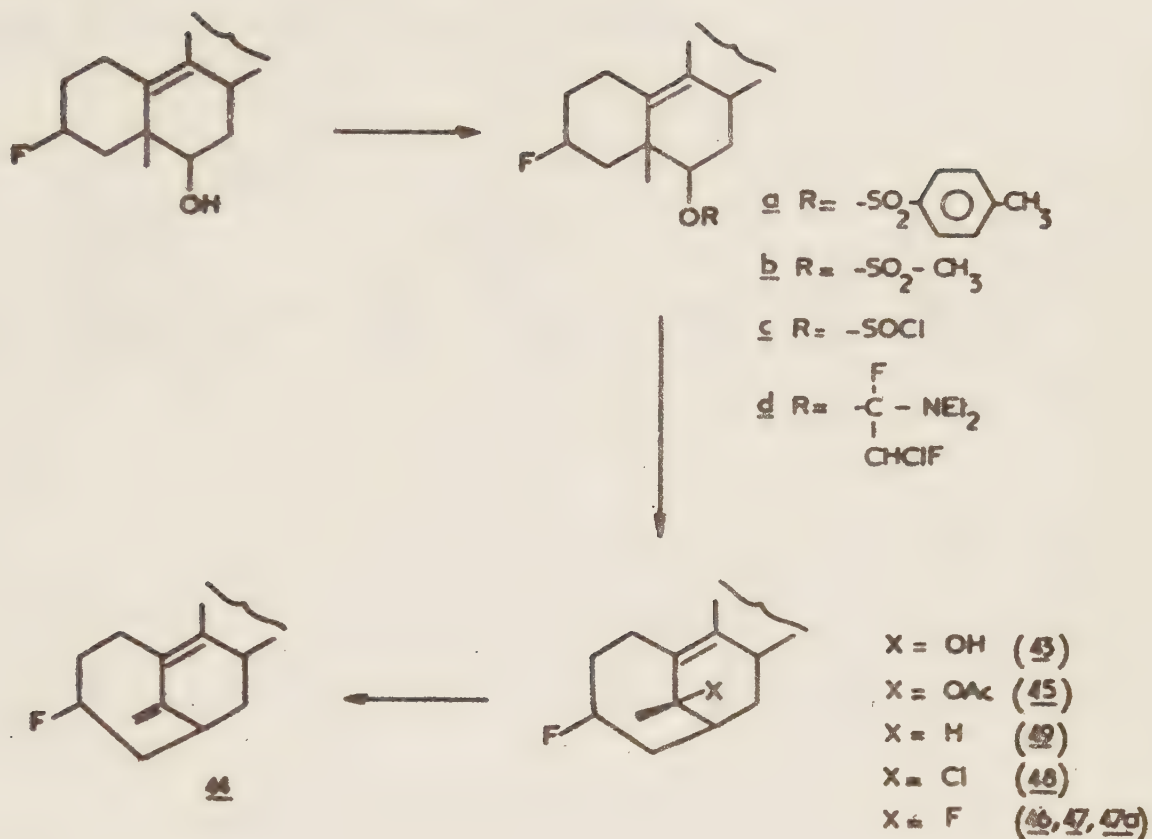
De plus, tous ces dérivés conduisent soit par deshydratation, soit par deshydrohalogénéation au même dérivé méthénique 44, qui accompagne souvent la formation des composés réarrangés.



Le profil de la courbe UV de ce produit ($\lambda_{\text{max}} = 206 \text{ nm}$, $\epsilon \sim 11\,000$; $\lambda = 215 \text{ nm}$, $\epsilon \sim 9\,000$; $\lambda = 230 \text{ nm}$, $\epsilon \sim 3\,000$) montre qu'il n'y a qu'une très partielle conjugaison des deux doubles liaisons, ce qui est confirmé par les modèles de Dreiding.

Le mécanisme envisagé à partir des esters sulfoniques a et b, isolés, ou des produits intermédiaires, non isolables, c et d, implique l'assistance du doublet σ de la liaison 4-5 au départ du substituant oxygéné en 6β , d'où la formation d'un carbonium en position 5.

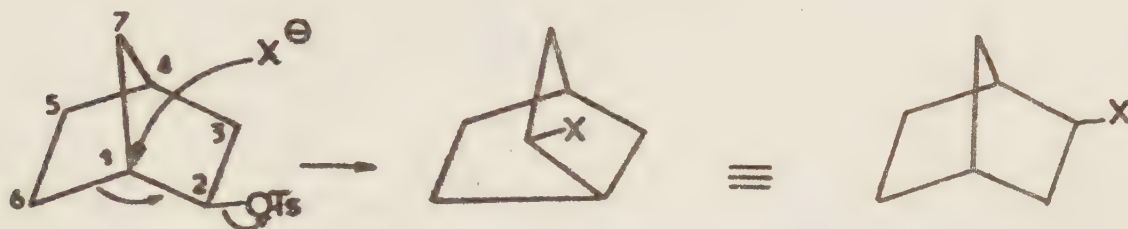
La stéréospécificité de ces réactions et leur rendement élevé sont en faveur d'un mécanisme concerté : induite par le fluor- 3β , la délocalisation électronique de la liaison 4-5 facilite sa rupture ; La stéréochimie favorable des "intermédiaires" a, b, c et d et en particulier, la position en "W" facilitant



du côté du cycle B.

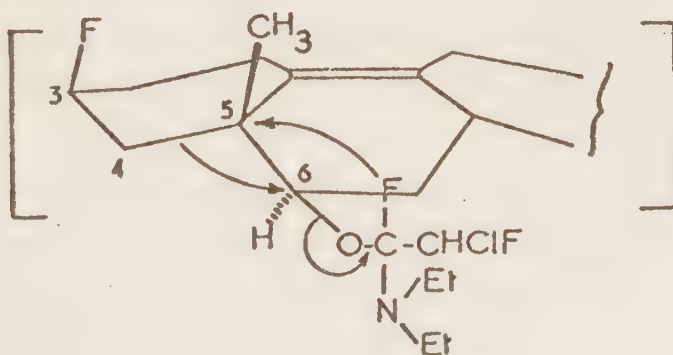
l'interpénétration des orbitales des carbones C_4 , C_5 et C_6 font que, simultanément, ont lieu la rupture entre C_4 et C_5 , la formation de la liaison C_4-C_6 et le départ du substituant en 6β , ainsi que l'attaque du nucléophile

Cette forme de réarrangement est d'ailleurs classique : elle est en particulier connue pour les solvolyses du tosylate exo en position 2 du norbornane (69,70).

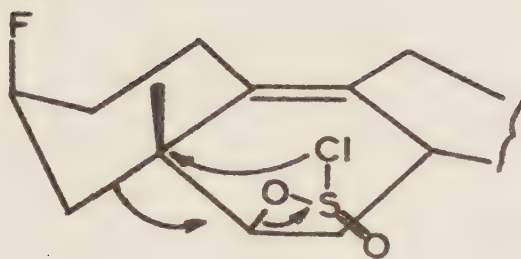


Les proportions d'élimination, constatée dans les réactions que nous avons étudiées, dépendent certainement des conditions de température et de milieu ; un exemple caractéristique est celui de l'action du chlorure de thionyle dans CH_2Cl_2 et dans Et_2O .

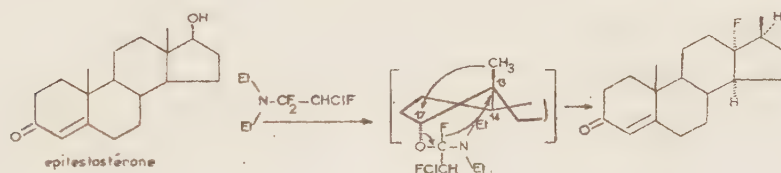
Toutefois, si nous n'avons pas détecté du produit d'élimination au cours de l'action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine ou du chlorure de thionyle dans le chlorure de méthylène, nous pouvons aussi l'interpréter par le fait que le nucléophile est présenté favorablement par le groupement intermédiaire en 6β et que la réaction prend alors un caractère $\text{S}_{\text{N}}1$.



Nous nous trouvons, dans ces deux cas, en présence d'un mécanisme concerté cyclique à 5 sommets.



Un processus semblable a été proposé par KNOX, CROSS et AL. (9) pour expliquer la formation de l'un des produits de réaction de l'amine fluorée avec l'épitestostérone :

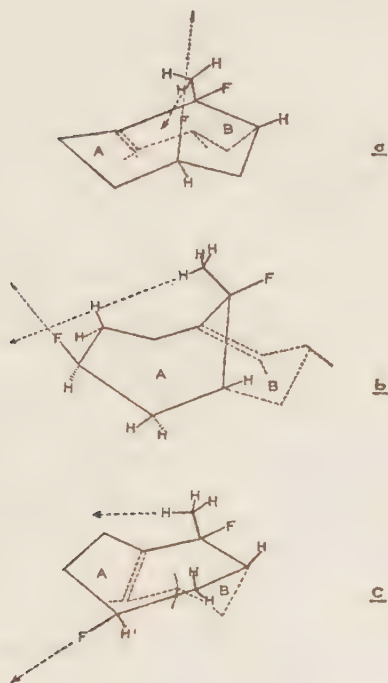


Pour les cycles B, C et D, il ne paraît y avoir aucun changement structural par rapport aux dérivés réarrangés de Westphalen, si ce n'est que la soudure en 6α du cycle A au cycle B fige totalement ce dernier dans sa forme bateau.

Seul, donc, peut varier le cycle A à 7 sommets. D'après les modèles de Dreiding, il se présente trois formes possibles a, b et c que nous examinerons successivement en fonction des résultats spectrographiques (tableaux IV et V) du difluorure 46 :

La structure a nous paraît peut probable à cause de la très forte interaction entre le fluor- 3β et les protons du méthyle-19. De plus, un fluor 3β axial donnerait des couplages élevés avec les protons vicinaux des méthylènes 2 et 4, ce qui

ne correspond pas à la valeur L observée pour le signal $^{19}\text{F}-3\beta$ de 46.

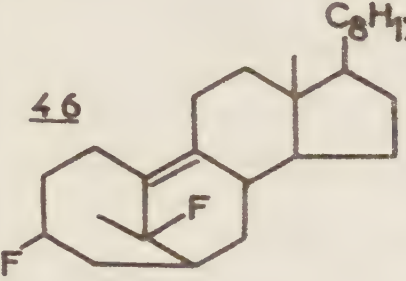
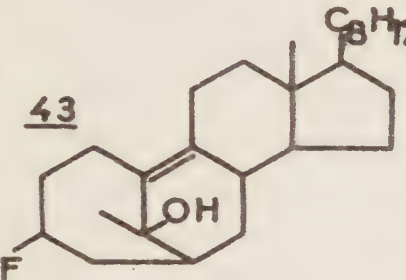
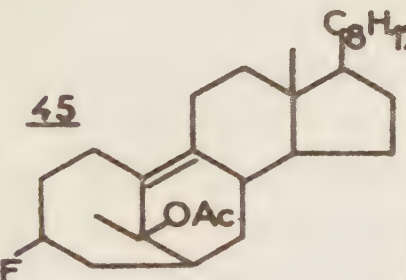
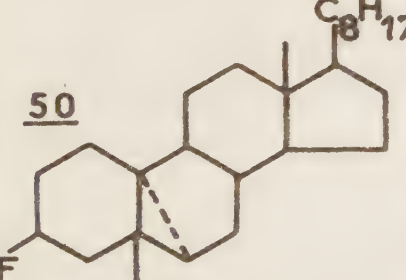


Nous éliminerons la structure c dont le méthyle-19 ne doit pas être élargi par le fluor-3 β , les demi-axes $\text{C}_3 \rightarrow \text{F}$ et $\text{C}_{19} \rightarrow \text{H}$ divergeant. Le fluor étant ici équatorial les couplages F-H avec les protons des méthylènes voisins seraient insuffisant pour rendre compte de la valeur de L observée. Seule, paraît en accord avec les résultats expérimentaux, la structure b où nous pouvons observer l'intersection des deux demi-axes $\text{C}_3 \rightarrow \text{F}$ et $\text{C}_{19} \rightarrow \text{H}$ sans interaction importante F,H et H,H. Les substituants en 2 et 3 quasi éclipsés entraînent une somme de couplages

$|J_{\text{F}-\text{H}_{2\beta}}| + |J_{\text{F}-\text{H}_{2\alpha}}|$ voisine de 30Hz (Chap.II, §II.3b); l'angle projectif relatif au F-3 β et au H-4 α étant proche de $\sim 160^\circ$, celui relatif au F-3 β et au H-4 β de $\sim 80^\circ$, la somme de ces deux couplages peut s'estimer supérieure à 40Hz (chap.IV, §II.3). Ces couplages, ajoutés au couplage géminale, rendent à peu près compte de la forme et de la largeur du signal du F-3 β observé en RMN ^{19}F et de celles du double signal du H-3 α observé en RMN ^1H .

Selon le substituant en 5 du composé réarrangé, la variation des glissements chimiques et surtout de la largeur des signaux du 3 β -F montrent qu'il y a déformation de la structure du cycle A, certainement une évolution vers la forme a, puisqu'il y a conservation du couplage à longue distance et

TABLEAU V

composés	Ø	remarques
<u>46</u> 	~~F-38~~ 116,20 ~~F-5~~ 64,02	9 bandes bien résolues L ~ 103 largeur à la base ~ 130 octet L ~ 59 $J_{F-H_{19}} = 23$ $J_{F-H_5} = 12$ largeur à la base ~ 81
<u>43</u> 	~~F-38~~ 113,06	9 bandes L ~ 103 largeur à la base ~ 142
<u>45</u> 	~~F-38~~ 114,14	9 bandes L ~ 104 largeur à la base ~ 150
<u>50</u> 	~~F-38~~ 115,42	massif non défini (50 mg / 0,4 ml)

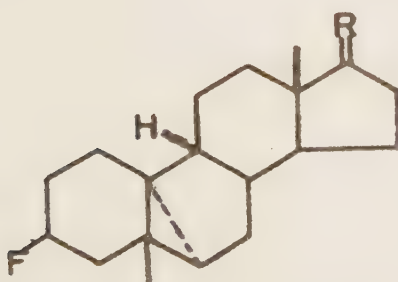
élargissement du signal du $3\beta - F$.

De plus, la tension apportée au cycle A (cycloheptanique) par l'hybridation sp^2 du C_{10} , la jonction en C_6 , et par la rigidité de l'ensemble $C_1 - C_{10} - C_5 - C_6$, provoque l'ouverture de l'angle des liaisons carbonées $C_2 - C_3$, $C_3 - C_4$ d'où la fermeture de l'angle réciproque $F_3 - \widehat{C}_3 - H_3$ ce qui explique la faible valeur de $J_{F-H_{gem}}$. (Cf. chapitre IV, §I.1).

Nous avons attribué le couplage J_{HF} vicinal, de 12Hz, observé dans le signal du F-5 de 46, au couplage $F_5 - H_{6\beta}$ (l'angle projectif varie aux alentours de 80° d'après le modèle de Dreiding). Nous avons d'ailleurs attribué à ce proton 6β un signal que l'on retrouve dans tous les spectres des nouveaux produits réarrangés (tableau IV) sous la forme approximative d'un large doublet ($L \sim 17-19Hz$, $J \sim 10Hz$) pour les dérivés 5 hydroxylé, acétoxylé et chloré, d'un triplet mal défini ($L \sim 20Hz$, $J \sim 10Hz$) pour les composés fluorés en 5 - ce qui confirme la mesure de J_{HF} en RMN ^{19}F - et d'un triplet ($L \sim 17$, $J \sim 7Hz$) pour le dérivé méthénique 44.

Pour ce dernier produit, les deux doubles liaisons ne sont pas coplanaires, d'après le modèle de Dreiding, ce qui explique que l'on n'observe pratiquement pas de conjugaison dans le spectre UV.

La structure proposée des dérivés cyclopropaniques, 50 et 51, découle naturellement du processus de la réaction au cours de laquelle, l'assistance du nuage électronique π s'effectuant par la face α du cycle B, l'attaque du H^- ne peut produire simultanément qu'en 9β . Les spectres RMN du ^1H et du ^{19}F montrent que le fluor occupe une position quasi équatoriale.



50



51



Nomenclature des nouveaux composés transposés :

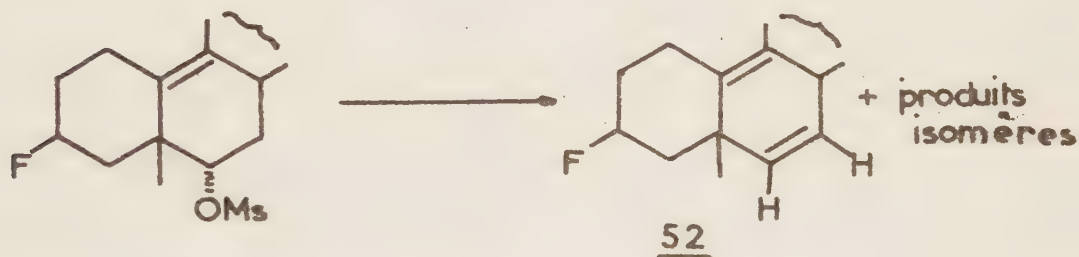
En raison de leur mode de formation, nous introduisons dans les dénominations des nouveaux composés le préfixe abeo-4 (5:6), (71). En ce qui concerne la configuration relative du méthyle-19 et du substituant géminé portés par le carbone-5 on utilisera la règle de séquence (72) ; les dérivés hydroxylés, acétoxylés, chlorés et fluorés en 5 seront donc R, tandis que le produit hydrogéné 49 sera S.

Exemple : 46 : difluoro-3 β , 5 méthyl-5 (R) abeo-4 (5:6) Δ^9 nor-19 (6 β) cholestène.

V - Réactions avec les hydroxyles et mésylates 6 α .

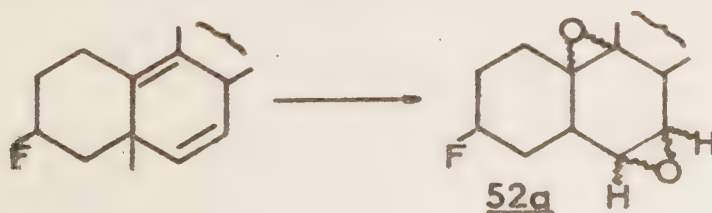
Les réactions avec les dérivés de Westphalen substitués en 6 α ne présentent qu'un intérêt relatif.

Les hydrolyses tamponnées ou en milieu acidulé du mésylate 6 α 42, dans les mêmes conditions que pour le mésylate β , demandent beaucoup plus de temps - 110-120h au lieu de 3h. - et ne conduisent pratiquement qu'à des dérivés deux fois insaturés dont le principal (plus de 50 %) est le composé - résultant de l'élimination certainement cis-coplanaire ; on a récemment montré que c'était la plus favorisée dans l'élimination des tosylates (73) - possédant une double liaison en 6-7.



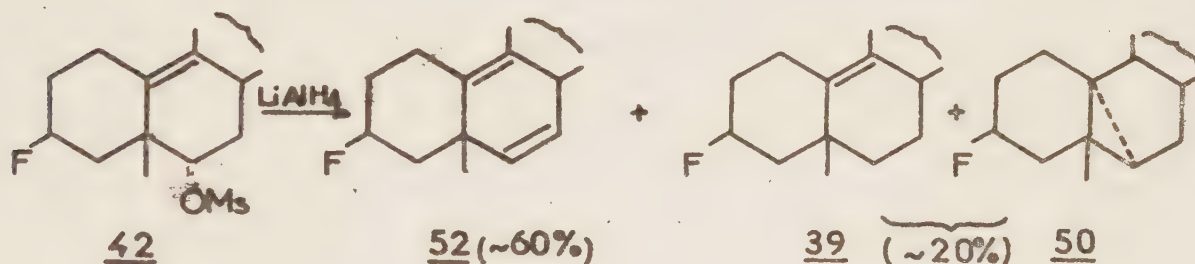
Ce produit est facilement identifié par UV ($\lambda_{\text{max}}=206\text{nm}$ $\epsilon > 7\ 000$), IR et surtout RMN où les deux protons oléfiniques 6 et 7 sortent sous la forme d'un pic fin (74) (système proche d'un A_2) à 4,62 ($L \sim 2\text{Hz}$).

L'époxydation de ce produit conduit d'ailleurs à un diépoxyde dont les protons 6 et 7 donnent^{un} ensemble de 4 bandes proches d'un système AB, à 7,40 ($J_{AB} = 4,5\text{Hz}$, la distance entre les deux couples de bandes est de 18Hz).



Le dérivé d'élimination 52 est accompagné d'un autre isomère dont nous n'avons pas déterminé la structure, mais qui est certainement un diène conjugué hétérocyclique ($\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ nm}$), d'après l'aspect du spectre UV, confirmé par les signaux apparaissant dans la zone des protons oléfiniques, en RMN.

La réduction du mésylate α , conduit au même dérivé d'élimination 52 (environ 60 %) accompagné de 20 % d'un mélange de fluorure de "Westphalen" 39 et de fluorure cyclopropanique 50. L'identification des deux composés du mélange a été résolue par l'étude des signaux des méthyles 18 et 19 en RMN. Les spectres de 39 et 50 étant connus, leur superposition, en tenant compte qu'il y a environ deux fois plus de 39 dans le mélange, reproduit le spectre expérimental du mélange.



Nous avons essayé l'action de la chloro-2 trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sur l'alcool 6α ; une CCM au nitrate d'argent montre qu'il s'est au moins formé deux fluorures "d'élimination" et un difluorure. Cependant, les essais de séparation ont été négatifs, les produits évoluant très rapidement à l'air.

CHAPITRE IV

STEROIDES FLUORES EN RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE.

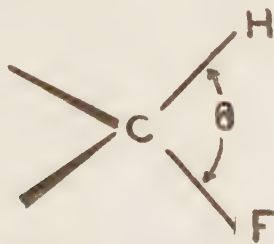
Ce chapitre n'est pas une étude précise de la résonance magnétique nucléaire du fluor et des protons environnants, ni une mise au point, mais constitue un ensemble de connaissances pratiques pour déterminer des conformations de dérivés organiques fluorés, et en particulier de stéroïdes fluorés. Cette technique d'étude, que nous avons utilisée dans les chapitres précédents, rassemble des résultats extraits de la littérature, complétés par nos propres observations.

I - Résonance Magnétique Nucléaire du proton dans les molécules fluorées.

1°/ Proton et fluor géminés.

Le noyau ^{19}F possède un spin de $\frac{1}{2}$ et les composés contenant des hydrogènes et du fluor pourront présenter un couplage spin-spin H-F. Cet atome électronégatif, fixé sur le même carbone qu'un hydrogène, fera résonner ce dernier dans une région généralement située entre 5 et 6 τ . Le couplage H-F_{gem} est particulièrement important (75), 44-81Hz, ce qui fait apparaître le proton sous l'aspect d'un double signal dont les composantes, chacune représentant un demi proton, sont distantes d'une longueur égale à la valeur du couplage J_{gem} . Ceci a une certaine importance pour des spectres où il y a superposition de signaux dans la région considérée, parce que, très souvent, l'une des composantes est isolée, ce qui permet l'étude de la configuration relative du proton d'après la forme de ce demi-signal.

Généralement, les noyaux cyclohexaniques des stéroïdes sont très proches de la forme cyclohexane normale, et les liaisons des carbones tétrahédriques forment des angles voisins de 109° . La constante $J_{\text{H-Fgem}}$ (*) est alors de $\sim 50\text{Hz}$ (cf. tableaux des chapitres II et III).



On a montré (76) que le fluorure de cyclohexyle, dont l'angle F - C - H vaut $109^\circ 13'$ (77), présente un couplage $J_{\text{H-Fgem}}$ de 49Hz.

Cependant, dans les dérivés réarrangés, chapitre III, nous avons remarqué que le proton associé au fluor- 3β donnait un double signal dont la constante J_{gem} ne mesurait que 44-46Hz. Cette valeur traduit une variation de l'angle θ des deux substituants H, F, donc de l'angle des deux autres liaisons du carbone tétracoordonné ; rappelons que si l'on referme l'angle

* Nous utilisons, dans ce travail, la valeur absolue des constantes de couplage, leur signe n'étant pas connu.

des deux liaisons de l'atome de carbone tétracoordonné, l'angle des deux autres liaisons s'ouvre et inversement.

POPLE a, en effet, montré par un calcul faisant intervenir les anisotropies des susceptibilités des liaisons (78) et vérifié que $J_{\text{gem F-H}}$ croît avec l'angle θ des deux liaisons.

ARANDA, JULLIEN et MARTIN ont d'ailleurs pu confirmer ce fait, qui présente un intérêt certain dans des études conformationnelles, sur toute une série de fluoroalcools (54) dont nous donnons deux exemples :

fluoro-1 indanol-2 cis $J_{\text{FHgem}} = 57,3 \text{ Hz}$

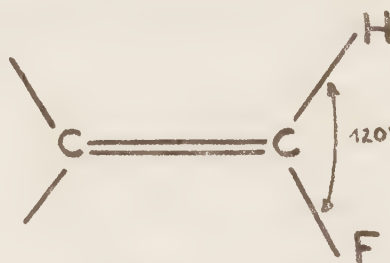
fluoro-1 indanol-2 trans $J_{\text{FHgem}} = 56,3 \text{ Hz}$

et pour comparaison :

fluoro-2 cyclohexanol $J_{\text{FHgem}} = 50,2 \text{ Hz}$ (angle tétraédrique normal).

d'où l'évaluation qualitative de la déformation introduite dans un cycle, d'après la constante J_{FHgem} .

Il faut remarquer, aussi, que pour un proton et un fluor vinyliques (orbitales sp^2 à 120°), la constante de couplage J_{gem} est de l'ordre de 72-81 Hz (79), ce qui est en accord avec la théorie.



2°/ Proton et fluor vicinaux.

Il est beaucoup plus rare, dans la série des fluorostéroïdes, d'observer les couplages J_{HF} vicinaux, pour les protons en α du fluor, à cause de l'importance du massif méthylénique de ces molécules. Toutefois, lorsqu'un proton, en α du fluor, est déplacé hors du massif, vers les champs faibles, par un substituant électronégatif, sur le

même carbone, il arrive que l'on puisse observer les couplages J_{H-F} .

Pour les molécules de poids moléculaire inférieur, comme les fluorocyclohexanes, on peut attribuer des signaux aux protons en α du fluor, et ainsi déterminer les couplages vicinaux. Ces mesures, accompagnées souvent des spectres de RMN ^{19}F , permettent des études conformationnelles, technique très fréquemment rencontrée dans la littérature (76 , 91).

Il a paru de nombreuses publications où les auteurs déterminent des constantes de couplage J_{vic} , pour des angles projectifs présumés ou établis avec plus ou moins de précision. Le plus souvent, les composés étudiés (54, 55, 56) portent de nombreuses substitutions polaires qui modifient les valeurs des couplages. Nous avons pu le remarquer, par exemple, en observant le spectre de la fluorhydrine 13b. ; alors que le H-6 α de tout autre alcool (tableaux RMN ^1H) de même structure non fluorée en 5 apparaît sous l'aspect d'un pic fin ($L \sim 5Hz$), le proton 6 α de la fluorhydrine sort en un doublet large ($L \sim 11Hz$), où l'on peut mesurer $J_{HFvic} \sim 4Hz$, au lieu de 10-12Hz pour un couplage relatif à un angle projectif de $\sim 60^\circ$, non influencé par des groupements électronégatifs. (§II.3).

Nous avons pu observer un autre couplage J_{HFvic} dans le chapitre III :

C'est le couplage du fluor avec les protons d'un méthyle geminé : $J_{HF} = 23Hz$. Etant donnée la libre rotation du méthyle autour de la liaison C-C, il est logique de penser que cette valeur représente une moyenne des couplages correspondant aux différents angles successifs entre le fluor et chaque proton. Nous reprendrons ceci dans le §II.3.

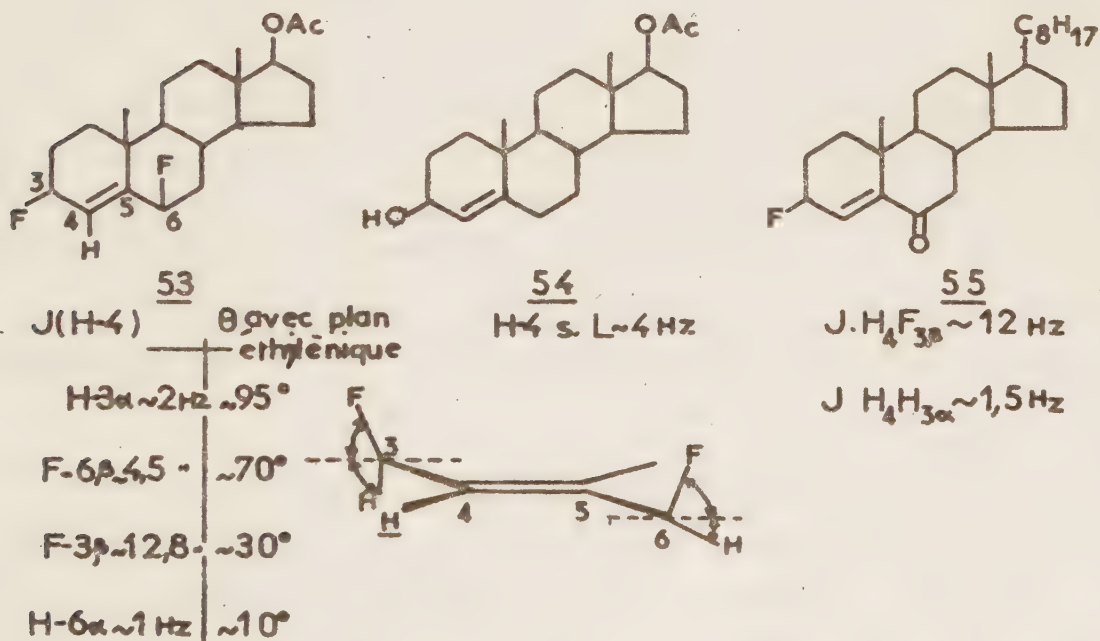
3°/ Couplages à longue distance :

Nous distinguerons les couplages à travers les doubles liaisons des couplages à longue distance entre proton et fluor séparés par plus de trois liaisons σ .

a) Couplages à travers les doubles liaisons.

C'est un phénomène qui, pour les couplages H-H est connu depuis longtemps. KARPLUS (81) a déterminé que ces couplages étaient maximum lorsque les liaisons C-H des protons considérés faisaient un angle proche de 90° avec le plan de la double liaison et du proton vinylique. Il semble que ce soit vrai pour un fluor en α d'une liaison éthylénique. CUSHLEY et al. (82), ont, en effet, montré que la position du fluor avait une incidence sur la grandeur de la constante de couplage J_{HF} à travers une double liaison.

Nous avons pu obtenir de tels couplages sur le spectre du difluoro-3 β , 6 β acétoxy-17 β Δ^4 androstène 53 et les attribuer par comparaison avec les spectres de ses homologues 54 et 55 étudiés dans notre laboratoire respectivement par J.L.BORGNA et C.CHAVIS.



La légère différence observée entre les couplages mesurés pour les dérivés 53 et 55 provient certainement de la faible déformation introduite par la présence de la fonction cétone en 6 et de la délocalisation des électrons π due à la conjugaison, dans ce dernier composé.

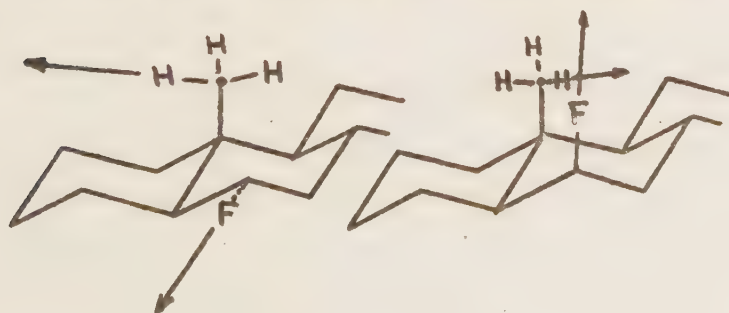
b) Couplages entre fluor et protons des méthyles angulaires.

De nombreux exemples de couplages H-F à longue distance ont été rapportés dans la littérature, pour des composés autres que les stéroïdes (83,85). CROSS et LANDIS (84,85) ont systématiquement étudié tous les fluorostéroïdes à leur disposition pour tenter de déterminer le mécanisme et les conditions nécessaires conduisant à un tel couplage J_{H-F} à longue distance avec les protons des méthyles-18 et 19.

Ils ont pu établir une règle empirique vérifiée dans tous les exemples considérés, pour de nombreuses positions du fluor.

"Règle des vecteurs convergents" : Le couplage à longue distance, entre les protons des méthyles angulaires et un fluor séparés par au moins cinq liaisons σ , n'a lieu que lorsqu'un vecteur ayant pour origine l'atome de carbone de C-F et dirigé suivant cette liaison, et un deuxième vecteur, ayant pour origine l'atome de carbone du méthyle considéré et dirigé suivant une des liaisons C-H, convergent.

CROSS (86) a particulièrement étudié les 6-fluorostéroïdes pour lesquels la règle prévoit un couplage lorsque le

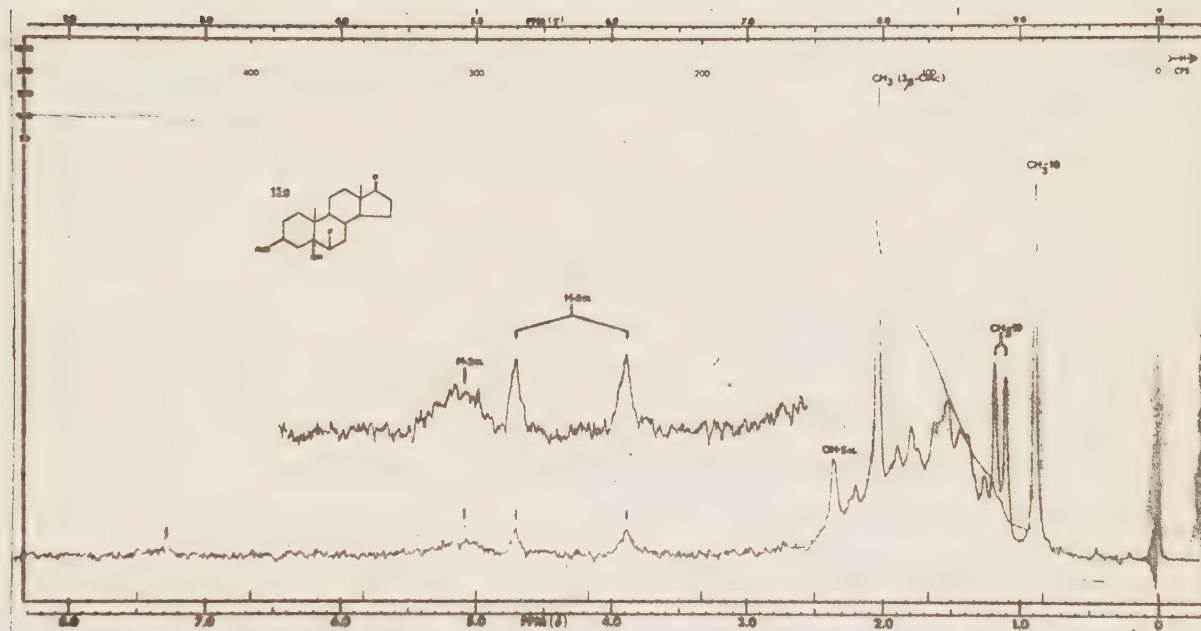


fluor est 6β et aucun couplage lorsqu'il est 6α , ce qui est vérifié par l'expérience. Dans le tableau I (p.30) nous avons noté quelques fluorhydrines 6β fluorées répondant aux

conditions de couplage à longue distance, et la reproduction de

l'un de ces spectres (15a) montre bien le dédoublement du méthyle-19 ($J_{HF} \sim 4,5$).

Dans cette étude, (86), CROSS montre aussi qu'un substituant électronégatif placé sur la chaîne des liaisons σ entre les deux noyaux couplés, augmente la valeur de la constante de couplage.



Acétoxy-3 β hydroxy-5 fluoro-6 β (5 α) androstanone-17

Lorsque seulement 4 liaisons σ séparent les deux noyaux (F et H), les auteurs cités (84) n'ayant pu obtenir des fluorostéroïdes possédant un fluor β séparé par 4 liaisons σ des protons d'un méthyle, ont cependant indiqué que pour un fluor orienté en α (les demi-axes considérés étant divergents) on observait quelquefois un couplage à longue distance - un seul exemple est cité : F-17 α - H-18, les F-5 α ne donnant pas de couplage -.

Nous avons pu vérifier, dans la série des dérivés 6 β fluorés du type Westphalen, où le méthyle-19 se trouve fixé en 5, et ses protons distants de 4 liaisons σ du fluor, que la règle empirique s'appliquait. (tableau I, p.30).

Toujours d'après CROSS et LANDIS, si les protons et le fluor sont séparés par une chaîne trop longue, on ne doit pas observer de couplage apparent : c'est le cas de la résonance des H-18 dans les 10 β fluorostéroïdes. Cependant, les nouveaux dérivés réarrangés du chapitre précédent présentent, en RMN, des signaux de méthyle-19 élargis ou même légèrement dédoublés (J_{HF} estimé $\sim 0,5-1,5\text{Hz}$) (tableau IV, p.56), 6 liaisons σ séparent pourtant les deux noyaux couplés, mais si nous considérons les modèles de Dreiding (figure p.69), les formes a et b, entre lesquelles varie la structure réelle du cycle A, sont telles que le F-3 β et les H-19 paraissent relativement proches.

Ce dernier exemple est en faveur d'un mécanisme de couplage uniquement à travers l'espace. CROSS (86), après son étude sur les 6 β fluorostéroïdes, diversement substitués par ailleurs, avance que le couplage à longue distance pourrait se produire par recouvrement partiel des orbitales des deux noyaux F et H. Il remarque cependant que le couplage peut se produire à travers les liaisons lorsque les angles sont particulièrement favorables. Récemment, CUSHLEY et ses Coll. (82) ont conclu que le couplage H-F avait lieu à travers les liaisons et non dans l'espace.

Pour un fluor lié à une chaîne latérale, le couplage à longue distance peut se produire si la chaîne est rigide ou si sa vitesse de rotation est suffisamment ralentie. Dans le cas contraire, on n'observe pas de couplage.

II - Résonance Magnétique Nucléaire du ^{19}F .

Le noyau ^{19}F présente un spin de $\frac{1}{2}$ et son moment magnétique vaut 2,6273 ce qui correspond à une fréquence de 56,446 MHz dans un champ de 14.092 gauss. Il donne des signaux de résonance intenses, de même allure que ceux du proton, les déplacements chimiques étant dix fois plus forts et les constantes de couplage plus importantes.

1°/ Technique des mesures *

Les résolutions de spectres ont été réalisées avec un appareil VARIAN HR 4311, fréquence 56,4 MHz, dans CDCl_3 à 25° avec le trifluorométhylbenzène ($\phi\text{-CF}_3$) comme référence interne. Les déplacements chimiques ϕ sont mesurés positivement vers les champs croissants à partir du signal de $\phi\text{-CF}_3$, $\phi=0$, modulé tous les 2060 Hz.

La résolution des multiplets est meilleure lorsque la concentration en fluorostéroïde est élevée ($\geq 100\text{mg}/0,4\text{cc}$ CDCl_3). Nous n'avons pas extrapolé à dilution infinie les valeurs de ϕ trouvés, la précision de la mesure étant suffisante pour nos études ; les variations de ϕ avec la concentration sont d'ailleurs, dans ce cas, assez faible.

Par rapport à la méthode de standardisation de FILIPOVICH et TIERS (87) où le trichlorofluorométhane est choisi à la fois comme solvant et comme référence interne, nous obtenons des valeurs de ϕ moins grandes, mais relativement comparables.

2°/ Glissements chimiques.

Grâce aux nombreux fluorures étudiés au laboratoire, nous avons pu déterminer, comme JULLIEN l'a déjà fait en 1964 (88), les différentes zones caractéristiques d'un fluor primaire, secondaire ou tertiaire.

* Les spectres de RMN du ^{19}F ont été pris au laboratoire de résonance magnétique nucléaire par MM.J.WYLDE et E.ARNAL que nous tenons à remercier.

F primaire : 160-170 ppm (89)
 F secondaire : 104-130 ppm
 F tertiaire : 90-100 ppm.

Les valeurs observées hors de ces limites sont dues à la résonance de fluors possédant un environnement particulier. Par exemple, le F-5(R) tertiaire et allylique du composé 46 résonne à 64,02 ppm, et le F-6 vinylique du difluorure 30a à 45,95 ppm, signal très fin ($L < 18\text{Hz}$).

De plus, il faut remarquer que dans les limites indiquées, il y a une variation du déplacement chimique selon la position du fluor : axial, il résonne à des champs plus élevés que s'il est équatorial. Les dérivés de Westphalen 6β fluorés, tableau II, constituent une exception ; le fluor équatorial se trouvant certainement dans le cône de blindage de la double liaison 9-10, résonne vers 128 ppm.

Une autre variation des déplacements chimiques est observée avec la nature des substituants environnants, non seulement en α du fluor (90), mais aussi dans des positions plus lointaines (tableaux II, V, VI).

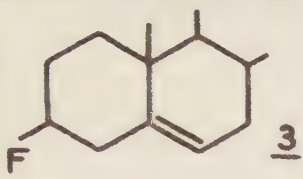
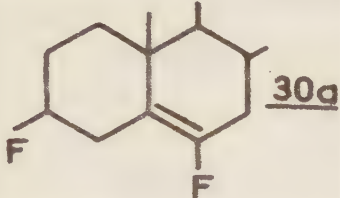
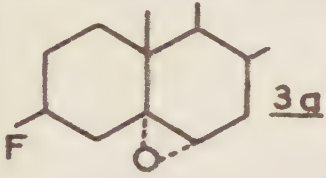
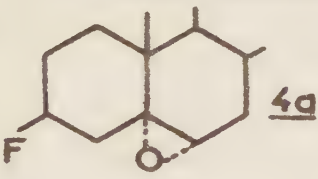
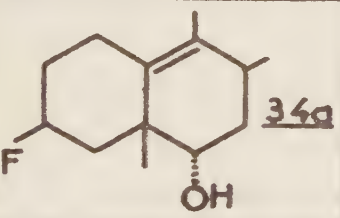
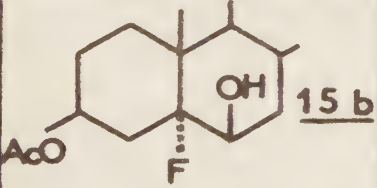
3°/ Forme des signaux et couplages.

Nous avons déjà indiqué certains couplages dans le §I. Les couplages F-H_{gem} sont le plus souvent directement mesurables sur les spectres, en particulier pour les fluors équatoriaux où seul J_{gem} est important et donne au signal l'aspect d'un doublet.

La forme générale du signal d'un fluor dépendra donc des couplages J_{FH} les plus élevés ($> 15\text{Hz}$). Les reproductions de la page 36 représentant les allures les plus fréquentes des signaux.

Les largeurs à mi-hauteur des fluors équatoriaux indiquent que $J_{\text{vic.FeHa}} \sim J_{\text{vic.FeHe}} \leq 10\text{Hz}$ (angle projectif des noyaux $\sim 60^\circ$) - exemple : F_{3 β} de 19a p.36 - lorsque le fluor est axial, J_{vic.FaHe} est $\leq 12\text{Hz}$ (angle projectif $\sim 60^\circ$)

TABLEAU VI

composés	F	ϕ	L	couplages
 <u>3</u>	3 β équatorial	d 105,25	~78	Jgem~50
 <u>30a</u>	3 β équat. 6 vinyl.	d 106,39 s 45 95	~77 <18	Jgem~49,7
 <u>3a</u>	3 β équatorial	d 110,88	~73	Jgem~49
 <u>4a</u>	id.	d 111,11	~70	Jgem~50
 <u>34a</u>	3 β axial	q 108,00	~140	—
 <u>15 b</u>	5 α axial	d 97,8	~65	Jvic _{aa} ~45
pour comparer les valeurs, se reporter aux tableaux II (p.34) et V (p.70)				

et F est fortement couplé avec le ou les protons axiaux ($\sim 180^\circ$), $J_{\text{vic.FaHa}} \simeq 40-45\text{Hz}$ - exemples : triplet du F-6 β de 19a et quadruplet du F-3 β de 30 , p.36 - .

Il est possible d'évaluer, sans erreur considérable, la constante de couplage J_{FeHevic} . (angle projectif $\sim 5^\circ$) sur le double doublet approximatif donné par le fluor-6 β des dérivés de Westphalen.

exemple : $J_{\text{FH}}(0\sim 5^\circ) \sim 18\text{Hz}$, pour F-6 β de 30 , page 36.

Nous pouvons estimer que pour un angle projectif voisin de 0° , J_{FH} est de l'ordre de 20Hz, alors que pour un angle projectif de 120° , J_{FH} est $\lesssim 12\text{Hz}$.

Il est logique de considérer que le couplage, $J_{\text{F5-H}_{19}} = 23\text{Hz}$ des protons du méthyle-5 géminé au fluor - composés réarrangés 46 et 47 - représente une valeur moyenne des couplages déterminés pour chaque angle projectif -

Les valeurs que nous avons pu déterminer grâce à l'étude des signaux obtenus, en utilisant les modèles de Dreiding, sont en accord avec celles habituellement rapportées dans la littérature (54,55,76).

Ces couplages varient cependant très vite avec l'angle projectif ou lorsque l'un des noyaux considéré est géminé à un groupement électronégatif, ou même lorsque les molécules comportent de nombreuses substitutions polaires (53 à 57 , 91,92) non géminées aux noyaux étudiés.

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, nous avons utilisé quelques méthodes de préparation des stéroïdes fluorés.

Nous avons réalisé la transposition de Westphalen sur des stéroïdes mono ou difluorés en 3 β et 6 β .

La résonance magnétique nucléaire du proton et surtout du fluor nous a permis de proposer une conformation bateau pour le cycle B des dérivés de "Westphalen".

Un nouveau réarrangement des stéroïdes 3 β -fluorés de ce type a été mis en évidence grâce à la même technique de RMN.

Nous avons rassemblé, dans le dernier chapitre, des résultats généraux relatifs aux résonances du proton et du fluor des stéroïdes fluorés, résultats obtenus par l'étude spectrale systématique de tous les composés à notre disposition.

L'effet remarquable du fluor, dans des études enzymatiques et biologiques de ces stéroïdes fluorés, justifie la poursuite des travaux dans ces domaines, ce qui pourrait permettre, en particulier, de préciser les mécanismes d'interaction du fluor avec les sites enzymatiques.

INDICATIONS GENERALES ET ABREVIATIONS.

Points de fusion (F).

Les points de fusion sont pris au microscope à platine chauffante de REICHERT et ne sont pas corrigés.

Pouvoirs Rotatoires Spécifiques $[\alpha]_D^\theta$:

Les pouvoirs rotatoires spécifiques pour la raie D du sodium ont été déterminés sur un polarimètre ZEISS, sous une épaisseur de 1 ou 2 dm, dans le dioxanne anhydre. La température et la concentration sont indiqués dans chaque cas.

Chromatographies en couche mince (CCM) :

Les CCM sont réalisées sur support de KIESELGEL G. de MERCK épaisseur en pâte : 0,2 mm. L'éluant est constitué d'un mélange d'heptane et de méthyléthylcétone (H-M) dont les pourcentages sont précisés chaque fois.

La méthode de révélation consiste soit en un contact avec des vapeurs d'iode, soit par pulvérisation d'acide sulfurique 66°Bé après chauffage de la plaque.

Spectres infrarouges (IR).

Les spectres IR sont tirés sur spectrophotomètre BECKMANN IR 8 ou PERKIN-ELMER 221 dans le tétrachlorure de carbone. Chaque fois qu'un autre solvant est utilisé, il est précisé. Les solutions sont normalement 0,05M et $5 \cdot 10^{-3}$ ou $5 \cdot 10^{-4}$ pour les études en dilué.

La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} à $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ près.

Spectres de Résonance magnétique nucléaire (RMN).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont pris habituellement en solution dans le deutérochloroforme (CDCl_3) -dans d'autres cas, le solvant est précisé- sur un appareil VARIAN A 60, la référence interne étant le tétraméthylsilane (TMS) ; les glissements chimiques sont exprimés en valeurs de τ (TMS, $\tau = 10$).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du fluor (RMN ^{19}F) sont résolus dans le deutérochloroforme avec le trifluorométhylbenzène ($\phi\text{-CF}_3$) comme référence interne sur un appareil VARIAN HR 4311, fréquence 56,4 MHz. Les glissements chimiques, ϕ , sont exprimés en ppm positivement vers les champs croissants à partir du signal de la référence interne $\phi\text{-CF}_3$.

Dans les deux cas, les couplages (J) et les largeurs à mi-hauteur (L) sont mesurés en hertz (Hz). Pour les spectres du fluor, J et L sont donnés à $\pm 3\text{Hz}$ près.

Les abréviations suivantes sont couramment employées :

S : singulet

t : triplet

d : doublet

q : quartet.

Spectres Ultraviolets (UV) :

Les spectres UV sont pris en solution dans l'éthanol 95 sur un spectrophotomètre BECKMANN DK 1. Les longueurs d'onde sont exprimées en nanomètres (nm).

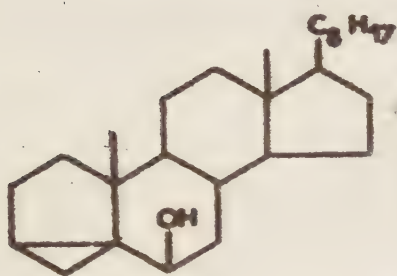
Analyses :

Les déterminations microanalytiques du carbone, hydrogène et oxygène sont réalisées au Laboratoire de Microanalyse du CNRS, à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, celles du fluor au Laboratoire de Microanalyse du CNRS de Thiais.

PARTIE EXPERIMENTALE

P R E M I E R E P A R T I E *

Cyclo-3 α , 5 hydroxy-6 β (5 α) cholestane, 1 :



5g de cholestérol sont traités selon la technique de PATEL et PEAL (3). Le brut de la réaction est chromatographié sur 150g d'alumine. L'élution, par un mélange d'éther de pétrole-benzène 50/50; permet d'isoler 3,4g de 1 pur en CCM (Rf=0,41 H-M 80/20).

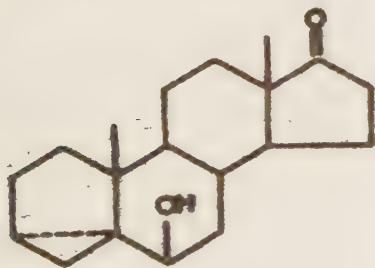
$$F = 64-67^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = + 41^{\circ} \quad (C=1,2)$$

I.R. : OH libre : 3610 cm^{-1} ; bande faible à 3060 cm^{-1} et épaulement à 3012 cm^{-1} (C-H cyclopropanique) ; 1015 cm^{-1} (moyenne) (C-C cyclopropanique). Autres bandes moyennes : 1289, 1047 ; 1032 et 925 cm^{-1} .

R.M.N. multiplet 9,30-9,90 (3H cyclopropaniques) ; 9,28 (CH_3 -18) ; 8,95 (CH_3 -19) ; 8,53 (OH mobile par dilution) et triplet étroit à 6,75 ($J \sim 2,5$, 6 α -H).

Cyclo-3 α , 5 hydroxy-6 β (5 α) androstanone-17 , 2.



La méthode précédente est appliquée à 4g d'androsténolone. La chromatographie sur 150g d'alumine des 4,250g de produit brut, donne, à l'éluant benzène-éther 95/5, 1,3g de 2 pur en CCM (Rf=0,49 H-M 60/40).

$$F = 138-141^{\circ}$$

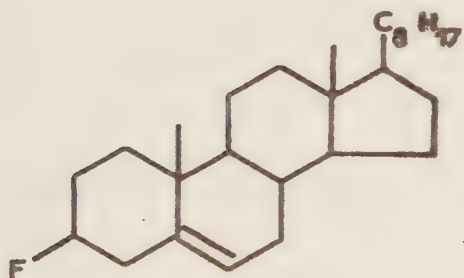
$$[\alpha]_D^{25} = + 112^{\circ} \quad (C=0,98).$$

* Les 1ère, 2ème, 3ème et 4ème parties correspondent respectivement aux chapitres I, II, III et IV de la partie théorique.

I.R. : OH libre : 3610 cm^{-1} ; faibles liaisons intermoléculaires : 3472 cm^{-1} ; bande faible 3070 cm^{-1} et épaulement 2941 cm^{-1} (C-H cyclopropanique) ; 1739 (C=O) ; 1038 ; 1027 ; $1010\text{ (C-C cyclopropanique)}$; 923 cm^{-1} .

R.M.N. : multiplet à $9,10\text{--}9,85$ (3H cyclopropaniques) ; $9,08\text{ (CH}_3\text{-18)}$; $8,92\text{ (CH}_3\text{-19)}$; $8,40\text{ (OH mobile par dilution)}$; triplet à $6,68$ ($J \sim 2,5$, H-6 α).

Fluoro-3 β Δ^5 cholestène 3 :



a) 928 mg de 1 dans 20 ml de benzène sont traités à température ambiante, 4h, par 10ml d'acide fluorhydrique 40 % aqueux. On neutralise ensuite à la soude 4N et extrait à l'éther. On obtient 833mg de produit brut qui, chromatographié sur 30g d'alumine à l'éther de pétrole, donne 650mg de fluorure 3 pur en CCM ($R_f=0,92$ H.M. 80/20).

b) 50g de cholestérol sont mis à réagir, 3h, dans le chlorure de méthylène (700ml) à 0° , avec 50ml de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine (préparée par action du trifluoro-1,1,2 chloro-2 éthylène sur la diéthylamine (7)). Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec, sous vide, au bain-marie, puis chromatographié sur colonne de silice (500g), à l'éther de pétrole léger. On obtient 43g de 3 pur en CCM.

$F = 94\text{--}95^\circ$

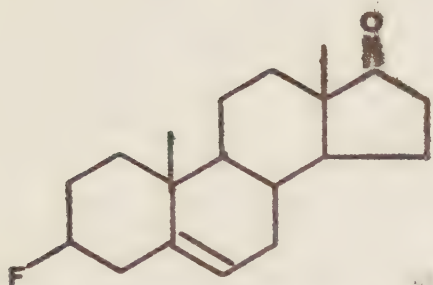
$[\alpha]_D = -50^\circ$ ($C=0,48$)

<u>Analyse</u> :	$C_{27}H_{45}F$:	Calc. %	C	83,44	H	11,67	F	4,89
		Tr.		83,42		11,64		5,02

I.R. : 1128 ; 1029 ; 1014 et 955 cm^{-1}

R.M.N. : $9,32\text{ (CH}_3\text{-18)}$; $8,98\text{ (CH}_3\text{-19)}$; $d.5,625\text{ (J}_{HF}=50, L \sim 20 ; H-3\alpha)}$; $d.4,62\text{ (J=4, H-6)}$.

Fluoro-3 β Δ^5 androsténone-17 4.



a) 700 mg "d'i-androsténolone" 2 sont traités par HF 40 % aqueux comme dans le §a précédent. Une chromatographie rapide sur 20g d'alumine, au benzène, conduit à 295mg de fluorure 4 pur en CCM ($R_f=0,71$ H-M 60/40). Le produit est identique à celui obtenu ci-dessous.

b) On applique le mode opératoire du §b précédent à 25g de 2 et par chromatographie du brut sur 500g de silice, à l'éther de pétrole-éther 95/5, on obtient 22,5g de 4 pur en CCM ($R_f=0,50$ H-M 80/20).

$F = 152-154^\circ$

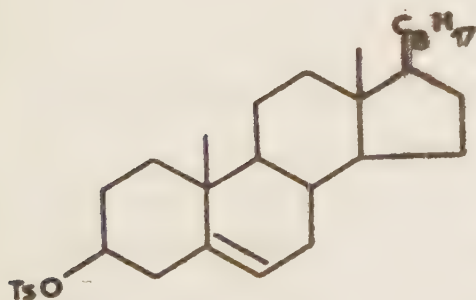
$$[\alpha]_D^{28^\circ} = -9,4 \quad (C=0,64)$$

<u>Analyse</u> :	$C_{19}H_{27}O F$	Calc. %	C	78,58	H	9,37	F	6,54
		Tr.		78,34		9,29	6,10	- 6,24

I.R. : 1740 cm^{-1} (C=O) ; 1058 ; 1023 ; 997 et 940 cm^{-1}

R.M.N. : 9,12 (CH_3 -18) ; 8,95 (CH_3 -19) ; d. 5,63 ($J_{HF}=50$, $L \sim 22$; H-3 α) ; d. 4,57 ($J=4$, H-6).

Paratoluènesulfonoxo-3 β Δ^5 cholestène 5.

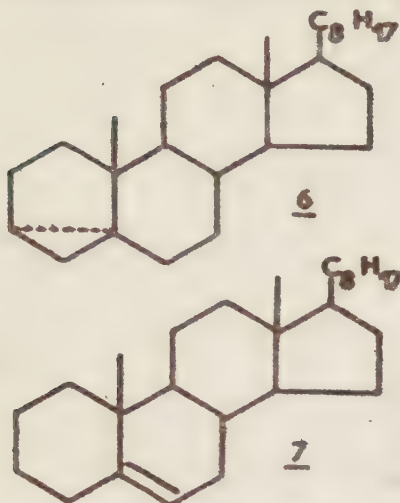


L'agitation, durant une nuit, de 1g de cholestérol avec 2g de chlorure de paratoluène sulfonyle, dans 20 ml de pyridine anhydre, suivie d'une précipitation dans l'eau glacée, d'un lavage à l'eau et séchage sur buchner, conduit à 1,2g de 5 pur en CCM ($R_f=0,51$ H-M 80/20).

I.R. : Double bande fine caractéristique : 1170 et 1183 cm^{-1} ; autres bandes : 1597 ;

1097 ; 934 ; 923 ; 888 et 862 cm^{-1} .

Cyclo-3 α , 5 (5 α) cholestane, 6 et Δ^5 - cholestène, 7.



1g du tosylate précédent 5 est agité et porté à reflux 5h dans l'éther anhydre en présence de 500mg d'hydrure d'aluminium-lithium. Après destruction du complexe à l'eau faiblement acidulée (1 % H₂SO₄), lavage du milieu étheré par une solution saturée de CO₃HNa et ensuite par l'eau jusqu'à pH neutre, après séchage des éthers sur sulfate de sodium anhydre et évaporation à sec, on obtient 0,8g d'une huile présentant deux taches en CCM (Rf.=0,92 et Rf.=0,89 H-100).

Une chromatographie à l'éther de pétrole sur colonne de silice (240g), permet de séparer 393mg de cyclocholestane 6 pur en CCM (Rf=0,92 H-100).

F=78-80°

I.R. : (CH₂ et CH cyclopropaniques), 3058 cm⁻¹ et épaulement à 3012 cm⁻¹ (squelette cyclopropanique), 1010 cm⁻¹ (faible).

RMN : (3H cyclopropaniques) multiplet à 9,40-9,85 ; 9,32 (CH₃-18) 9,09 (CH₃-19 confondu avec le signal des méthyles de la chaîne latérale).

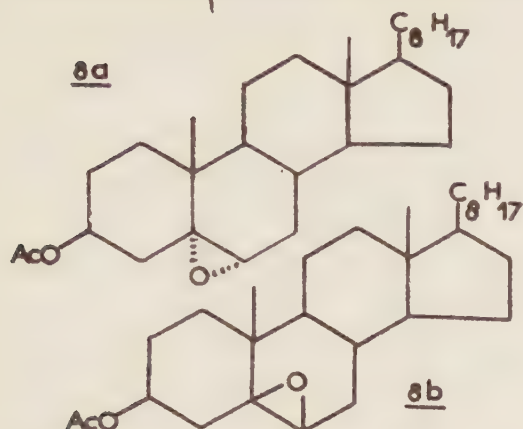
La suite de la chromatographie conduit à 380 mg d'un mélange de 6 et 7 dosable par RMN, par l'intégration du signal du proton oléfinique.

RMN de 7 : 9,32 (CH₃-18) ; 9,00 (CH₃-19) ; doublet à 4,72 (J=4,3Hz, H-6).

Méthode générale d'époxydation.

A une solution benzénique de stéroïde 5-6 éthylénique est ajoutée, sous agitation magnétique et à température ambiante, la quantité stoechiométrique (+10 %) d'acide monoperphthalique environ 0,2M dans l'éther. Une fois la réaction terminée (vérifié par CCM) on traite par une solution saturée de CO₃HNa et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur SO₄Na₂, les solvants sont chassés sous vide au bain-marie.

Acétoxy-3 β époxy-5,6 α (5 α) cholestane : 8a.



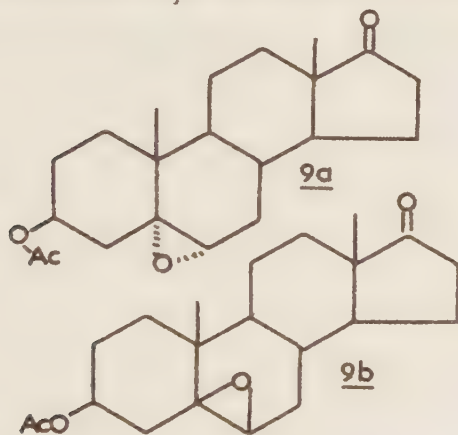
Traiter l'acétate de cholestéryle 8 selon la méthode générale précédente. On obtient un mélange de 65 % d'époxyde α 8a et 35 % d'époxyde β 8b.

Spectre de RMN de 8a : 9,38 (CH₃-18) ; 8,93 (CH₃-19) ; 8,005 (CH₃ du 3 β -OAc) ; doublet à 7,11 (J=4Hz , H-6 β) ; ~ 5,10 (H-3 α).

Spectre de RMN de 8b : 9,35 (CH₃-18) ; 9,00 (CH₃-19) ; 7,97 (CH₃ du 3 β -OAc) ; d. à 6,94 (J=2,7Hz , H-6 α).

L'époxyde 8a est obtenu pur par recristallisation dans l'éther de pétrole-éther.

Acétoxy-3 β époxy-5,6 α (5 α) androstanone-17 9a.



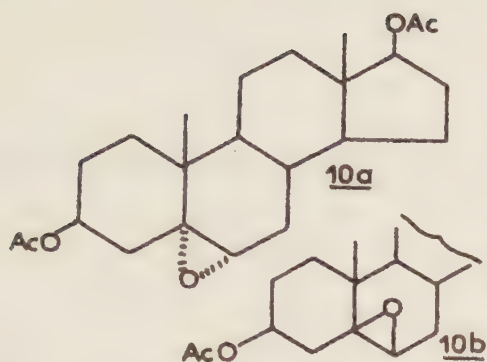
Même technique que précédemment sur l'acétoxy-3 β Δ^5 androsténone-17 9. Il est obtenu un mélange de 60 % de 9a et 40 % de 9b. L'époxyde 9a est obtenu pur par recristallisation dans l'éther anhydre.

Spectre RMN de 9a : 9,17 (CH₃-18) ; 8,89 (CH₃-19) ; 7,98 (CH₃ du 3 β -OAc) ; d. 7,06 (J=4Hz , 6 β -H) ; ~ 5,10 (H-3 α).

Spectre RMN de 9b : 9,15 (CH₃-18) ; 8,96 (CH₃-19) ; 7,96 (CH₃ du 3 β -OAc) ; d. 6,85 (J=2,7Hz , H-6 α).

Diacétoxy-3 β , 17 β époxy-5, 6 α (5 α) androstane 10a.

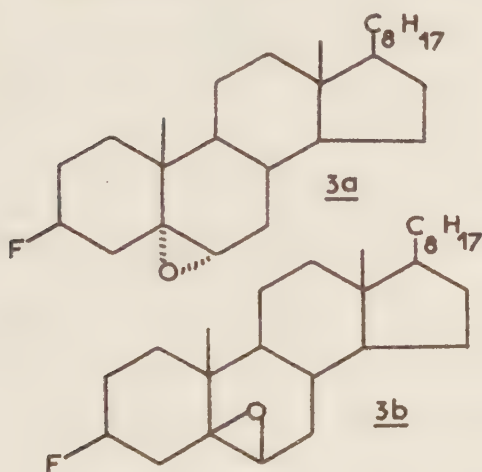
Même époxydation du diacétoxy-3 β , 17 β Δ^5 androstène 10 qui conduit à un mélange de 70 % d'époxyde α 10a et 30 % d'époxyde β 10b. 10a est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole-éther.



Spectre de RMN de 10a : 9,26 (CH_3 -18) ; 8,92 (CH_3 -19) ; 7,99 (CH_3 des 3β et 17β -OAc) ; d. à 7,09 ($J=4\text{Hz}$, $\text{H}-6\beta$) ; t. à 5,42 ($J=7,5\text{Hz}$, $\text{H}-17\alpha$) ; ~ 5,04 ($\text{H}-3\alpha$).

Spectre RMN de 10b : 9,22 (CH_3 -18) ; 8,98 (CH_3 -19) ; d. à 6,90 ($J=2,5\text{Hz}$, $\text{H}-6\alpha$).

Fluoro- 3β époxy-5,6 α (5 α) cholestane, 3a et fluoro- 3β époxy-5,6 β (5 β) cholestane 3b.



5g de fluorure de cholestéryle 3 conduisent par époxydation à 5g d'époxyde 3a pur à ~ 95 %, vérifié en CCM ($R_f=0,71$, H-M 80/20). Une fraction est rapidement purifiée sur florisil.

F = 85-87°

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O F}$

Calc. %	C	80,14	H	11,21	F	4,70
Tr.		80,10		11,15		4,51

IR. : 1018 ; 1013 ; 958 cm^{-1} et faibles bandes à 925, 906 et 869 cm^{-1}

RMN. : 9,38 (CH_3 -18) ; 8,92 (CH_3 -19) ; doublet à 5,26 ($J_{\text{HF}}=50\text{Hz}$; $L\sim 30$; $\text{H}-3\alpha$) ; d. à 7,09 ($J=4\text{Hz}$; $\text{H}-6\beta$).

L'époxyde 3b peut être facilement préparé pur en traitant à température ambiante le fluoro- 3β bromo-5 hydroxy-6 β (5 α) cholestane (bromhydrine), 5mn, par le même poids de potasse dans le DMSO. L'époxyde est isolé par précipitation dans l'eau glacée et filtrage sur verre fritté. CCM ($R_f=0,70$ H-M 80/20).

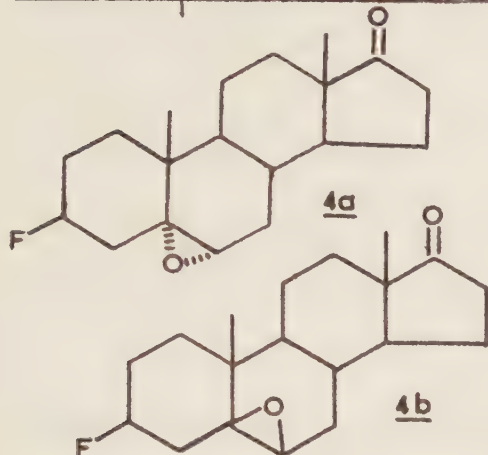
F = 93-95°

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O F}$

Tr. %	79,41	11,13	4,40.
-------	-------	-------	-------

RMN. : 9,37 (CH_3 -18) , 8,99 (CH_3 -19) ; doublet à 5,43 ($J_{\text{HF}}=49$, H-3 α) ; d. à 6,96 ($J=2,5\text{Hz}$, H-6 α).

Fluoro-3 β époxy-5,6 α (5 α) androstanone-17 , 4a.



On fait agir l'acide monoperphthalique sur 15g de fluorure d'androsténolone, ce qui conduit à un mélange 85/15 d'époxyde 4a et 4b, dosés par RMN. 200mg sont recristallisés dans l'éther pour donner l'époxyde α pur en CCM ($R_f=0,53$ H-M 80/20) et RMN.

F = 165-168°.

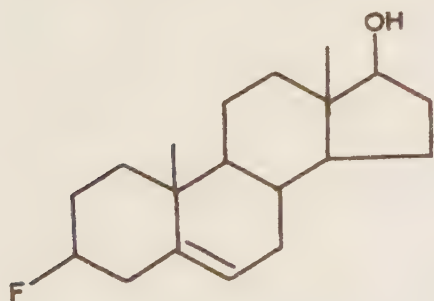
Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 74,47 H 8,88 F 6,19
Tr. 74,30-74,51 8,71-8,91 6,15-5,83

IR. : bande carbonyle : 1739 cm^{-1} ; autres bandes ; 1059 ; 1022 ; 1005 ; 997 et 958 cm^{-1} ; bandes peu intenses à 923 ; 907 et 870 cm^{-1} .

RMN. : 4a : 9,18 (CH_3 -18) ; 8,90 (CH_3 -19) ; doublet à 5,27 ($J_{\text{HF}}=50$, L~30 , H-3 α) ; d. à 7,05 ($J=4\text{Hz}$, H-6 β).

4b : d. à 6,88 ($J=2,5\text{Hz}$, H-6 α).

Fluoro-3 β hydroxy-17 β Δ^5 androstène , 11.

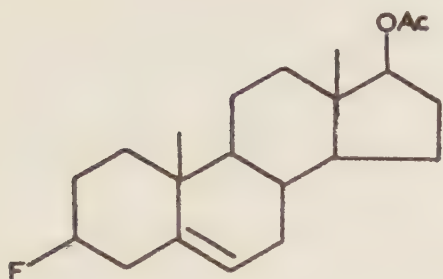


5g de fluorure d'androsténolone sont traités par l'hydrure d'aluminium-lithium à reflux dans l'éther, 2h. Après destruction du complexe et extraction, on obtient 5g d'alcool 11 pur en CCM ($R_f = 0,60$; H-M 60/40).

F = 163-165°.

IR. : OH libre : 3625 cm^{-1} ; autre bandes : 1137 ; 1125 ; 1080 ; 1070 ; 1041 ; 1023 ; 1012 et 954 cm^{-1} .

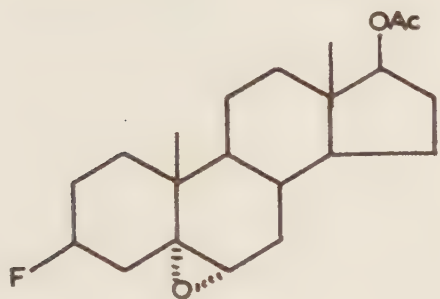
Fluoro-3 β acétoxy-17 β Δ^5 androstène 12.



4,9g d'alcool 11 sont acétylés dans la pyridine anhydre (50ml) avec 5ml d'anhydride acétique, à température ambiante, pendant 24h. L'acétate est précipité à l'eau glacée, lavé à l'eau distillée et séché sous vide. 5,2g de l'acétate 12 pur en CCM ($R_f=0,59$ H-M 80/20) sont obtenus.

IR. : 1735 cm^{-1} et 1240 cm^{-1} ; autres bandes ; 1042 ; 1030 et 1010 cm^{-1} .

Fluoro-3 β époxy-5,6 α acétoxy-17 β (5 α) androstane , 12a :



L'époxydation de 12 selon la technique précitée donne presque totalement de l'époxyde α , 12a ($R_f=0,44$ H-M 80/20) Par recristallisation dans l'éther anhydre, on obtient le produit pur.

$F = 158-160^\circ$

<u>Analyse</u>	$C_{21}H_{31}O_3F$	Calc. %	C	71,97	H	8,92
		Tr.		72,16		8,92

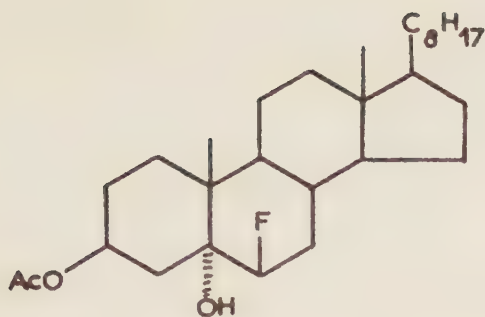
I.R. : Acétate : 1733 (C=O) et 1240 cm^{-1} ; autres bandes : 1033 ; 1009 et 959 ; bandes faibles à 922 ; 903 et 869 cm^{-1} .

RMN : 12a : 9,26 (CH_3 -18) ; 8,91 (CH_3 -19) ; doublet à 5,27 ($J_{\text{HF}}=50\text{Hz}$, $L \sim 28\text{Hz}$, H-3 α) ; d. à 7,08 ($J=4\text{Hz}$, H-6 β) ; 7,98 (CH_3 du 17 β -OAc) triplet à 5,43 ($J=4\text{Hz}$, H-17 α).

H-6 α de 12b : doublet à 6,95 ($J=2,5\text{Hz}$).

Acétoxy-3 β hydroxy-5 fluoro-6 β (5 α) cholestane, 13a :

A une solution d'époxyde α , 8a, (2,8g) dans le benzène (50 ml), on ajoute de l'acide fluorhydrique 40 % aqueux (15 ml)



et le mélange est agité 4 heures de manière à maintenir une émulsion dans le milieu réactionnel. Le mélange est ensuite jeté dans une solution saturée de carbonate de sodium (500 ml) et extrait à l'éther. Les éthers sont lavés à l'eau séchés sur SO_4Na_2 et évaporés sous vide.

Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice. L'élution avec du benzène donne des traces de produit gommeux, puis avec un mélange benzène-éther 99/1 donne d'abord 170 mg d'un mélange d'époxyde n'ayant pas réagi et de fluorhydrine, ensuite 1,4g de 13a pure en CCM ($R_f=0,48$ H-M 80/20).

$F(\text{recrist. MeOH}) = 210-213^\circ$

$$[\alpha]_D^{27,5} = -16,1^\circ \quad (C=0,76).$$

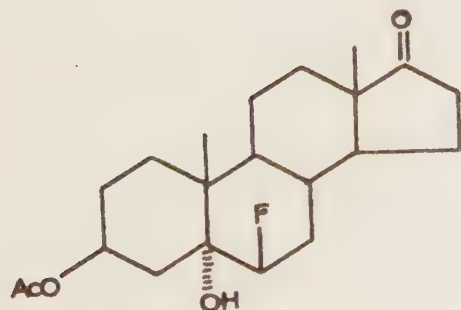
Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{F}$ Calc. % F 4,09
Tr. 4,11

IR. : OH libre : 3600 cm^{-1} , liaisons intermoléculaires $\sim 3440 \text{ cm}^{-1}$
bande C=O : 1730 et 1710 cm^{-1} , autres bandes ; 1270 ; 1240 ; 1165 ; 1068 et 1030 cm^{-1} .

RMN : (voir partie théorique, chap. II).

Acétoxy-3 β -hydroxy-5-fluoro-6 β (5 α) androstanone-17 15a.

450 mg d'époxyde 9a sont traités dans 25 ml de benzène avec 10 ml d'acide fluorhydrique 40 % aqueux comme précédemment. Le brut chromatographié sur silice permet de recueillir, en éluant avec un mélange benzène-éther 90/10, 103 mg de 15a pur en CCM ($R_f=0,51$ H-M 60/40).



$F = 159-161^\circ$

$$[\alpha]_D = +15,6^\circ \quad (C=1,36)$$

Analyse : $C_{21}H_{31}O_4F$

Calc. %

F 5,19

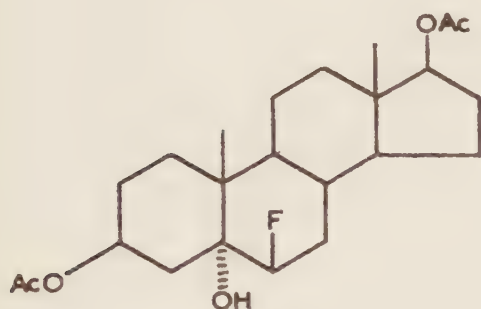
Tr.

5,22

IR. : OH libre : 3600 cm^{-1} , bandes intermoléculaires 3440 cm^{-1} ;
bandes carbonyles : 1735 et 1715 cm^{-1} ; autres bandes ; 1265 ; 1240 ;
 1162 ; 1072 et 1027 cm^{-1} .

RMN. : voir partie théorique, Chap.II.

Diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-5 fluoro-6 β (5 α) androstane 17a.



1g d'époxyde 10a, est traité comme ci-des-
sus. Après extraction, on obtient 900mg
de produit brut qui, chromatographié sur
silice au benzène-éther 90/10, donne
200 mg d'un mélange de 10a n'ayant pas
réagi et de 17a, puis 328 mg de fluorhy-
drine 17a pure en CCM ($R_f=0,57$ H-M 60/
40) F = $212-215^\circ$

$$[\alpha]_D = -36,4^\circ (C=1,77)$$

Analyse : $C_{23}H_{35}O_5F$

Calc. %

F = 4,63

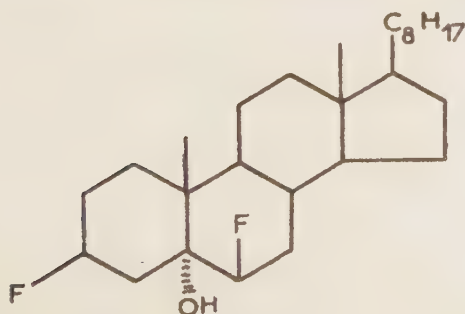
Tr.

4,70

IR. : OH libre : 3600 cm^{-1} , liaisons inter. $\sim 3440\text{ cm}^{-1}$, bandes
carbonyles : 1733 et 1713 cm^{-1} ; autres bandes : 1270 ; 1240 ; 1160
et $1035-1020\text{ cm}^{-1}$.

RMN. : Cf. partie théorique chap. II.

Difluoro-3 β , 6 β hydroxy-5 (5 α) cholestane, 19a.



5,5g de fluoro-époxyde 3a sont ouverts
par l'acide fluorhydrique 70 % aqueux,
mais selon la même technique que plus
haut. Le brut (5,7g) chromatographié sur
silice à l'éther de pétrole-éther 92,5/75
conduit à 3,6g de fluorhydrine 19a pure
en CCM ($R_f=0,68$ H-M 80/20).

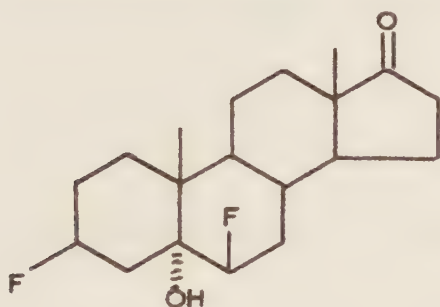
F(recrist.Et.Petr.) = 129-130°

Analyse : $C_{27}H_{46}O F_2$: Calc. % : C 76,36 H 10,91 F 8,95
Tr. 76,54 10,79 9,12

IR. : OH libre : 3598 cm^{-1} ; autres bandes : 1064 ; 1027 ; 1020-995 et 955 cm^{-1} .

RMN. : voir partie théorique, Chap.II.

Difluoro-3 β , 6 β hydroxy-5 (5 α) androstanone-17 , 21a.



L'époxyde 4a traité par HF 40 % aqueux conduit à un mélange de diol 22 et de fluorhydrine 21a chromatographiée sur silice à l'éluant éther de pétrole-éther 60/40. CCM : Rf=0,77 H-M 60/40.

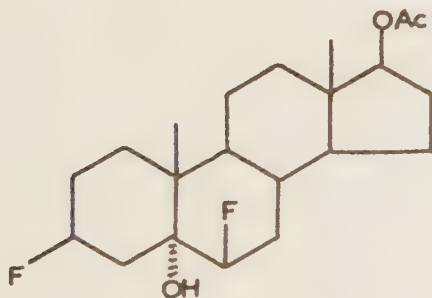
IR. : OH libre : $\sim 3600\text{ cm}^{-1}$. liaisons intermoléculaires $\sim 3440\text{ cm}^{-1}$. Bande carbonyle : 1730 cm^{-1} ; autres bandes

1070 ; 1015 ; 1006 ; 992 et 953 cm^{-1} .

RMN. : 9,10 (CH_3 -18) ; d. à 8,83 ($J_{HF}=4,5\text{Hz}$, CH_3 -19) ; d. 5,67 ($J_{HF}=49,5$, H-6 α)

d. 5,06 ($J_{HF}=49,5$, H-3 α).

Difluoro-3 β , 6 β hydroxy-5 acétoxy-17 β (5 α) androstane , 23a.



1,2g d'époxyde 12a, traités par HF 40 % aqueux durant 24h, donnent, par chromatographie sur silice, d'abord à l'éther de pétrole-éther 70/30, 300 mg d'époxyde 12a inchangé, et 375 mg de fluorhydrine 23a, puis à l'éther de pétrole-éther 50/50, 500 mg de diol 24. (24 : F = 190-192° ; IR. : OH sec. : 3632, OH_{ter.} : 3602 cm^{-1}).

320 mg du même époxyde 12a traités par HF 70 % aqueux conduisent selon la même technique à 245 mg de fluorhydrine 13a pure en CCM (Rf=0,65 H-M 60/40). Le rendement avec HF 70 % (65-70 %) est meilleur qu'avec HF 40 % aqueux (~43 %).

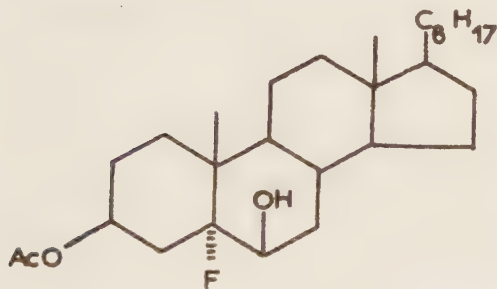
$$F = 214-216^{\circ}$$

Analyse : $C_{21}H_{32}O_3F_2$ Calc. % C 68,08 H 8,71 F 10,26
Tr. 67,97 8,66 11,24

IR. : OH libre : 3599 cm^{-1} ; liaisons intermoléculaires $\sim 3495\text{ cm}^{-1}$
bandes acétate : 1721 cm^{-1} et $1260-1200\text{ cm}^{-1}$; autres bandes :
 1033 ; 1017 ; 992 et 956 cm^{-1} .

RMN. : voir partie théorique, chap. II

Acétoxy-3 β fluoro-5 hydroxy-6 β (5 α) cholestane, 13b.



Il est préparé à partir de l'époxyde 8a, selon la technique habituelle, avec HF 40 % aqueux.

$$F = 171-172^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = -5,7^{\circ} \quad (C=0,707)$$

Analyse : $C_{29}H_{49}O_3F$

Calc. % : F 4,09
Tr. 4,08

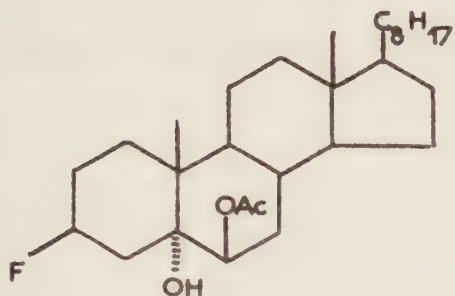
IR. : OH libre : 3625 cm^{-1} ; liaisons intermoléculaires $\sim 3470\text{ cm}^{-1}$
bande C=O de l'acétate : 1730 et épaulement à 1710 cm^{-1} ; autres bandes 1263 ; 1238 ; 1160 ; 1068 et 1030 cm^{-1} .

RMN. : 9,30 (CH_3 -18) ; 8,84 (CH_3 -19) ; 6,26 (L $\sim 10\text{Hz}$, H-6 α) et 4,91 (L $\sim 20\text{Hz}$, H-3 α).

IR. : insoluble dans CCl_4 et CHCl_3 .

RMN. : (DMSO, D_6) 8,97 (CH_3 -18) ; 8,77 (CH_3 -19) ; doublet à 5,10 ($J_{\text{HF}} \sim 49\text{Hz}$, H-3 α gem F) ; d. à 5,34 ($J=4\text{Hz}$, OH-6 β) ; 5,90 (OH-5 α)

Fluoro-3 β hydroxy-5 acétoxy-6 β (5 α) cholestane, 25 :



30g de 20 sont acétylés 24h, à température ambiante, par 25 ml d'anhydride acétique dans 200 ml de pyridine anhydre. On obtient par extraction et évaporation des éthers, 30g de monoacétate 25. Une petite quantité de 25 est rapidement purifiée sur colonne de silice (éluant Et.de Pet_Ether 80/20) ($R_f=0,50$ H-M 80/20).

$F = 144-146^\circ$

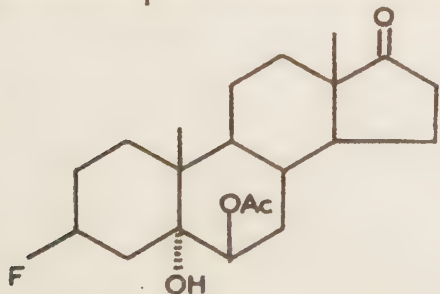
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9,05 \quad (C=1,38)$$

<u>Analyse</u> : $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{F}$	Calc. %	C 74,95	H 10,63
	Tr.	74,79	10,41

IR. : OH libre : 3595 cm^{-1} ; liaisons intermoléculaires $\sim 3510 \text{ cm}^{-1}$
 Acétate : 1738 et 1720 cm^{-1} ; 1240 cm^{-1} avec un épaulement à 1265 cm^{-1}
 Autres bandes : 1070 ; 1030 ; 1005 ; 960 et 925 cm^{-1} .

RMN. : voir partir théorique, chap. II

Fluoro-3 β hydroxy-5 acétoxy-6 β (5 α) androstanone-17, 26 :



Le mode opératoire précédent est appliqué à 11g de 22. Par précipitation, on obtient 11g de 26 dont 900 mg sont rapidement purifiés sur 50g de silice à l'éther de pétrole-Ether 60/40 ($R_f=0,51$ H-M 60/40).

F = 220-223°

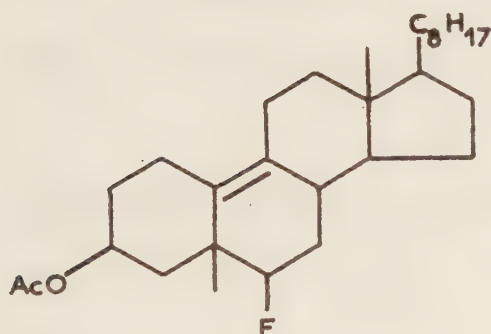
<u>Analyse</u>	$C_{21}H_{31}O_4F$	:	Calc. %	C	68,82	H	8,53	F	5,18
			Tr.		68,92		8,45		6,46

IR. : OH libre : 3595 cm^{-1} , liaisons intermoléculaires : 3510 cm^{-1}
 Carbonyles : bande élargie à $\sim 1725\text{ cm}^{-1}$, acétate : bande large
 $1190-1260\text{ cm}^{-1}$ - Autres bandes : 1073 ; 1020 ; 1010 ; 995 et 952 cm^{-1}

RMN. : cF. partie théorique, Chap. II

DEUXIEME PARTIE.

Acétoxy-3 β méthyl-5 fluoro-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) cholestène, 27.



A une solution de 700 mg de fluorhydrine 13a, dans 50 ml d'acide acétique et 18 ml d'anhydride acétique, on ajoute une solution d'acide sulfurique (0,75g) dans l'acide acétique (5 ml).

Après 1h, le mélange réactionnel, devenu vert sombre, est jeté dans une solution de Na_2CO_3 (11) et extrait à l'éther.

Le produit brut est chromatographié sur silice. L'élution avec un mélange benzène-éther 95/5 donne 250 mg de produit

réarrangé 27 pur en CCM ($R_f=0,92$ H-M 80/20).

$F = 91-93^\circ$

$[\alpha]_D = + 58^\circ$ ($C=1,00$)

<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{F}$	Calc. %	F 4,25
		Tr.	4,18

UV. : $\lambda_{\text{max}} = 206 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 11\ 000$

IR. : bandes acétate : 1740 ; 1263 et 1238 cm^{-1} ; autres bandes : 1188 ; 1084 et 1020 cm^{-1} .

RMN. : cf. partie théorique.

Acétoxy-3 β méthyl-5 fluoro-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) androsténone-17, 28.

80 mg de 15a sont traités comme ci-dessus. L'extraction est faite au mélange éther-benzène 50/50.

La chromatographie sur silice avec du benzène-éther 95/5 donne 36 mg de 28 pur en CCM (Rf=0,72 H-M 60/40).

$$F = 173-174^\circ$$

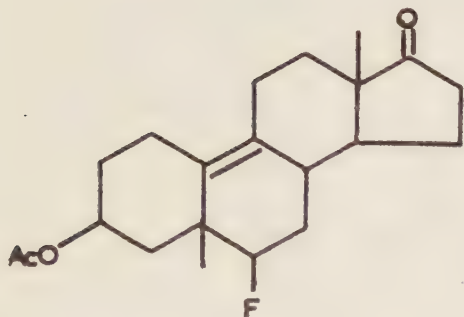
$$[\alpha]_D = + 135^\circ (C=0,92)$$

Analyse $C_{21}H_{29}O_3 F$: Calc. % F 5,45
Tr. 5,44

UV. : $\lambda_{\max} = 207 \text{ nm}$ $\epsilon = 10\ 000$.

IR. : bande carbonyle large à $\sim 1735 \text{ cm}^{-1}$, acétate : 1238 et 1260 cm^{-1} ; autres bandes : 1187 ; 1082 ; 1060 et 1020 cm^{-1} .

RMN. : cf. partie théorique.



Diacétoxy-3 β , 17 β méthyl-5 fluoro-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) androstène, 29

On traite 250 mg de 17a selon la technique précédente. Le brut, 202 mg, chromatographié sur silice au mélange benzène-éther 95/5, donne 141 mg de 29 pur en CCM (Rf=0,68 ; H-M 60/40).

$$F = 112-114^\circ$$

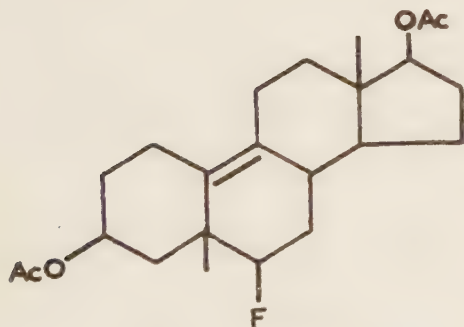
$$[\alpha]_D = + 63,5^\circ (C=2,17).$$

Analyse : $C_{23}H_{33}O_4 F$ Calc. % F 4,84
Tr. 4,79

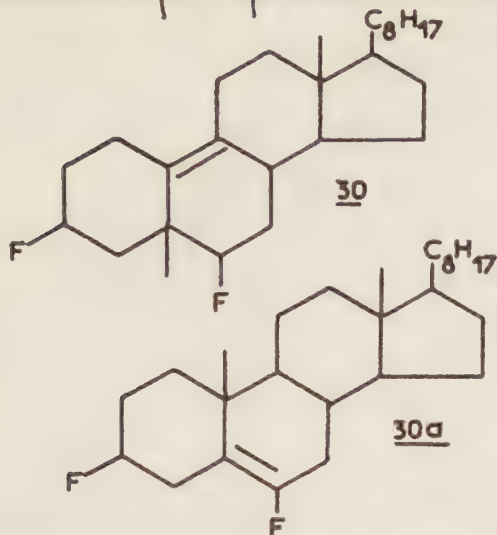
UV. : $\lambda_{\max} = 206 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 9\ 500$.

IR. : Acétates : $\sim 1730 \text{ cm}^{-1}$; 1235 et 1260 cm^{-1} ; autres bandes 1186 ; 1081 et 1020 cm^{-1} .

RMN. : cft. tableau I.



Difluoro-3 β , 6 β méthyl-5 nor-19 Δ^9 (5 β) cholestène , 30.



1,5g de fluorhydrine 19a, dans une solution d'anhydride acétique saturée de SO_4HK (1,5g) finement pulvérisé et tamisé (100 ml) sont portés à reflux jusqu'à brunissement du milieu (environ 20 mn). Le mélange est alors jeté dans 700 ml d'eau, extrait deux fois à l'éther. Les éthers sont lavés avec une solution saturée de CO_3HNa , puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur SO_4Na_2 et évaporés à sec. L'élution à

l'éther de pétrole, en chromatographie sur gel de silice, donne d'abord 75 mg de fluorure vinylique 30a ($R_f=0,79$ H-M 90/10).

F = 80-82°

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_2$: Calc. % C 79,75 H 10,91 F 9,34
Tr. 79,15-79,08 10,77-10,74 9,40

UV. : $\lambda_{\text{max}} = 204,5 \text{ nm}$ $\epsilon = 2.500$

IR. : 1127 ; 1036 et 984 cm^{-1} .

RMN. : 9,32 (CH_3 -18) ; 8,975 (élargi ; CH_3 -19) ; d.5,60 ($J_{\text{HF}}=49,5$, $L \sim 29$, H-3 α).

La suite de la chromatographie au même éluant donne 1,055g de produit réarrangé 30 ($R_f = 0,77$ H-M 90/10)

F = 74-75°

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_2$: Tr. % C 79,82 H 10,97 F 8,61

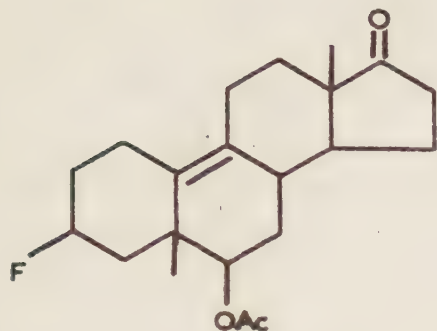
UV. : $\lambda_{\text{max}} = 206,5 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 9.000$

IR. : 1118 ; 1079 ; 1030-980 (max. 1019 cm^{-1}) ; 935 et 920 cm^{-1} .

RMN. : cf. tableau I.

Le reste, élué à l'Et.pet.- Et_2O 75/25 est une huile constituée de 2 acétates tertiaires (confirmé par IR , RMN ^1H et ^{19}F .)

Fluoro-3 β méthyl-5 acétoxy-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) androsténone-17 , 33.



Traiter 11g de 26 selon la méthode ci-dessus. On récupère 11g de produit brut final qui, par chromatographie sur colonne de silice (500g), au mélange éluant Et.Pet -Ether 80/20 conduit à 6,9g de 33.
CCM (Rf=0,61 H-M 60/40).

F(recrist. Et₂O) = 160-161°

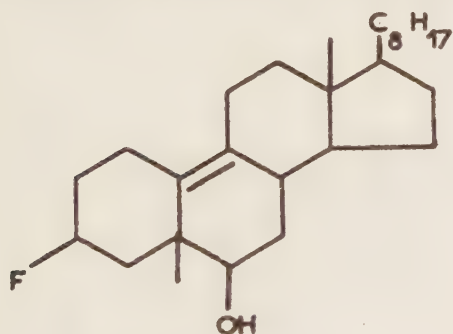
UV. : $\lambda_{\max}$ = 205,5 nm ϵ = 12.000

Analyse : C₂₁H₂₉O₃F : Calc. % C 72,38 H 8,39 F 5,45
Tr. 72,38 8,31 5,44-5,41

IR. : bande carbonyle ~ 1730 cm⁻¹ élargie ; acétate : 1235 cm⁻¹ ;
autres bandes : 1058 ; 1025 ; 1003 et 937 cm⁻¹.

RMN. : voir chap. II.

Fluoro-3 β méthyl-5 hydroxy-6 β nor-19 Δ^9 (5 β) cholestène , 34.



14g d'acétate 32 sont traités par AlLiH₄ dans l'éther anhydre ; ils conduisent à 13g de 34 pur. (Rf=0,46 H-M 80/20).

F = 115-116°

$[\alpha]_D^{27} = + 95,7$ (C=1,24).

UV. : $\lambda_{\max}$ = 207 nm $\epsilon \sim 14.500$

Analyse : C₂₇H₄₅OF ; Calc. % : C 80,14 H 11,21 F 4,70
Tr. 80,13 11,30 4,61

IR. : OH libre : 3620 cm⁻¹ ; faibles liaisons intermoléculaires ~ 3440 cm⁻¹ ; autres bandes : 1188 ; 1083 ; 1030 ; 992 et 930 cm⁻¹.

RMN. : cf. partie théorique.

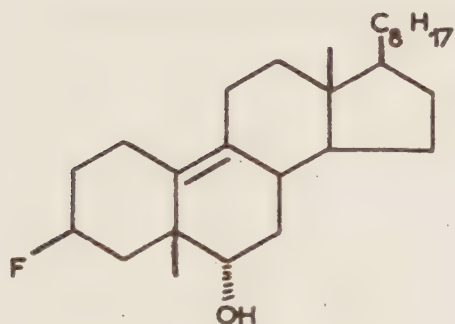
UV. : $\lambda_{\max} = 206 \text{ nm}$ $\epsilon = 10.000$

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O F}$ Calc. % C 80,54 H 10,77 F 4,72
Tr. 80,51 10,77 4,95

IR. : carbonyle : 1715 cm^{-1} ; autres bandes : 1264 ; 1245 ; 1188 ; 1117 ; 1103 ; 1005 et 926 cm^{-1} .

RMN. : cf. Tableau III.

Fluoro-3 β méthyl-5 hydroxy-6 α nor-19 Δ^9 (5 β) cholestène , 34a.



La réduction, par $\text{AlLiH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ à température ambiante de la cétone 36, s'effectue en moins de 2 heures. L'extraction habituelle donne une huile dont une partie, chromatographiée sur silice à l'Et. de Pet.- Et_2O 90/10, conduit à l'alcool 34a pur avec un très bon rendement. ($R_f=0,39$ H-M 80/20).

F = 48-50° (produit vitrifié).

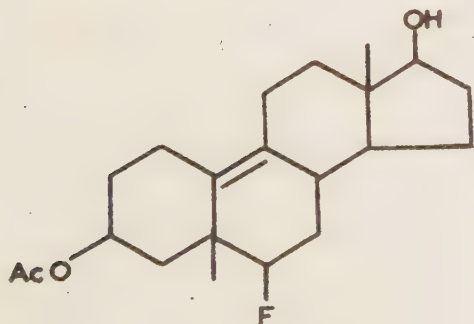
UV. : $\lambda_{\max} = 206,5 \text{ nm}$ $\epsilon = 11.000$

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O F}$: Calc. % C 80,14 H 11,21 F 4,70
Tr. 79,36-79,54 11,23-11,03 4,14-4,36

IR. : OH : 3620 cm^{-1} , liaison inter. $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$; autres bandes : 1094 ; 1026 ; 998 et 915 cm^{-1} .

RMN. : voir tableau III.

Acétoxy-3 β méthyl-5 fluoro-6 β Δ^9 (5 β) androsténol-17 β , 29a.



240 mg de cétone 29 sont sélectivement réduits par $\sim 350 \text{ mg}$ de $(t\text{-BuO})_3\text{AlLiH}_4$ (préparé par addition de AlLiH_4 dans un excès d'alcool tertibutylique en présence de THF) dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, à température ambiante, durant 3 heures. Après extraction et séchage, le produit brut, chromato-

graphié sur florisil au mélange éluant Et.Pet./Et₂O 70/30, donne 170 mg de 29 pur en CCM (Rf=0,68 H-M 60/40).

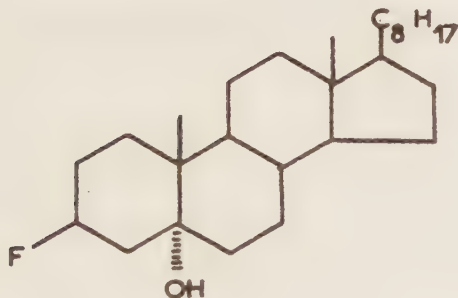
$$F = 135-137^{\circ}$$

29°

$$[\alpha]_D^{29} = -8,1^{\circ} (C=0,467).$$

IR. : (CHCl₃) : OH libre : 3620 cm⁻¹, liaisons inter. ~ 3475 cm⁻¹ ;
acétate : 1720 cm⁻¹.

Fluoro-3 β hydroxy-5 (5 α) cholestane, 3c.



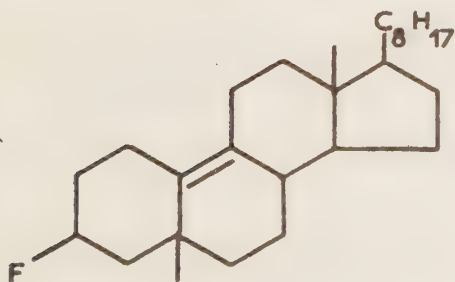
1g d'époxyde 3a est réduit par AlLiH₄ dans l'éther anhydre, 4 heures, à température ambiante. Après extraction le produit brut est chromatographié sur gel de silice (~100g) à l'Et.de Pet./Et₂O 95/5. (Rf=0,42 H-M 80/20).

$$F = 124-126^{\circ}$$

IR. : OH libre : 3610 cm⁻¹ ; pratiquement, pas de liaisons intermoléculaires
Bande moyenne et large : ~ 1010 - 1000 cm⁻¹.

RMN. : voir tableau III.

Fluoro-3 β méthyl-5 Δ^9 (5 β) cholestène, 39.



1g de fluorocétone 36 est condensé à la tosylhydrazine (1g) à reflux 48h dans 100 ml de méthanol. L'extraction à l'éther, dans 2,5l d'eau, donne 1,3g de tosylhydrazone (IR. : ~ 3210 cm⁻¹ ; 1690 et 1580 cm⁻¹ faibles ; 1338 et 1165 cm⁻¹).

600 mg de tosylhydrazone traités 90mn à reflux dans 30 ml de dioxanne par 1,2g de BH₄Na, donnent, après extrac-

tion, 360 mg de produit brut. Une chromatographie, sur 50g de gel de silice, à l'éther de pétrole, conduit à 150 mg de "fluorure de Westphalen" pur en CCM au nitrate d'argent.

F = produit visqueux.

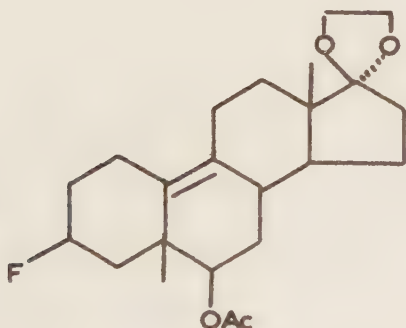
UV. : $\lambda_{\max} = 206 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 8\,000$.

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{F}$	:	Calc. %	C	83,44	H	11,67	F	4,89
				Tr.	82,98		11,64		4,71-4,77

IR. : bandes moyennes à 1110 ; 1003 et 918 cm^{-1}

RMN. : voir partie théorique, tableau III.

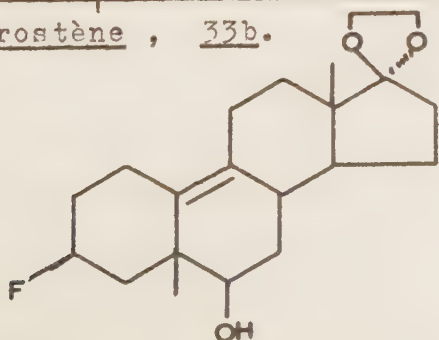
Fluoro-3 β méthyl-5 acétoxy-6 β éthylènedioxy-17,17 nor-19 Δ^9 (5 β) androstène, 33a.



4,3g de 33, dissous dans 250 ml de benzène anhydre, sont portés à reflux une nuit avec 10 ml d'éthylène glycol redistillé et une trace d'acide paratoluène sulfonique, dans un ballon surmonté d'un décanteur d'eau et d'un réfrigérant. L'extraction usuelle du milieu conduit à 4,270g de produit pur en CCM ($R_f=0,59$ H-M 60/40).

I.R. : Acétate : 1730 cm^{-1} et 1235 cm^{-1} ; éthylènedioxy : 1305 ; $1185-1150$; 1112 et 1080 ; autres bandes : 1023 ; 1005 ; 945 et 922 cm^{-1} .

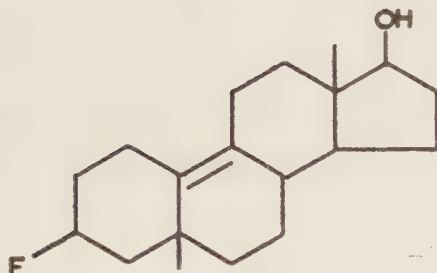
Fluoro-3 β méthyl-5 hydroxy-6 β éthylènedioxy-17,17 nor-19 Δ^9 (5 β) androstène, 33b.



4g de 33a sont traités, 3h, à température ambiante, par AlLiH_4 dans Et_2O anhydre. Après extraction, on obtient 3,5g d'alcool pur en CCM ($R_f=0,50$ H-M 60/40).

IR. : OH libre : 3625 cm^{-1} ; liaisons intermoléculaires faibles $\sim 3460\text{ cm}^{-1}$. Autres bandes : 1305 cm^{-1} ; groupe de bandes assez intenses dans la région $1177\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$; 943 et 930 cm^{-1} .

Fluoro-3 β méthyl-5 hydroxy-17 β Δ^9 (5 β) androstène , 38.



2g d'alcool 33b traités au réactif de JONES (45) 3nm conduisent après extraction, à la dicétone 37 (IR. : 2 bandes $C_{17}=O$: 1743 cm^{-1} et $C_6=O$: 1715 cm^{-1}) qui est monocétalisée sélectivement par la quantité stœchiométrique d'éthylèneglycol à reflux dans le benzène anhydre en présence de PTS. La réaction suivie en IR, jusqu'à disparition de la bande $C_{17}=O$ à 1743 cm^{-1} dure environ 10 heures.

Le monocétal (1g) 37a obtenu après une chromatographie rapide sur alumine, est mis à réagir avec la tosylhydrazone selon la technique décrite précédemment, durant 30h. Le produit brut extrait présente en IR (CHCl_3) les bandes tosylhydrazone ($\sim 3200\text{ cm}^{-1}$; 1700 et 1590 cm^{-1} ; 1320 ; 1164 ; 1088 et 1005 cm^{-1}). Bien qu'impur en CCM, il est réduit dans le dioxanne à reflux avec BH_4Na . L'extraction donne 900 mg de produit brut présentant deux taches principales en CCM ($R_f=0,89$ et $0,92$ H-M 60/40).

Une chromatographie, sur $\sim 120\text{g}$ d'alumine II-III, permet de séparer 330 mg d'un produit non identifié à l'éther de pétrole, mais dont l'absence de bandes caractéristiques en IR permet de supposer que c'est le fluoro-3 β méthyl-5 Δ^9 (5 β) androstène, puis 150 mg, à l'éther de pétrole-Ether 95/5, de fluoro-3 β méthyl-5 éthylènedioxy-17,17 Δ^9 (5 β) androstène (IR : 1300 cm^{-1} et multiples bandes de 1180 cm^{-1} à 910 cm^{-1}).

Ce dérivé est rapidement traité au réactif de JONES, extrait et réduit 45 mn, à température ambiante, par AlLiH_4 dans Et_2O anhydre. L'extraction donne 110 mg de produit que l'on chromatographie sur 11g de silice, à l'éther de pétrole-Ether 80/20. On op-

tient 70 mg de fluoro-alcool de "Westphalen" 38 pur en CCM (Rf=0,36 H-M 80/20) de même polarité que le fluoro alcool isomère 11.

F = 152-154°

UV. : $\lambda_{\max} = 206 \text{ nm}$

$\epsilon \sim 8\,000$.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OF}$

Calc. %

C 78,03

H 10,00

Tr.

77,71

10,02

IR. : OH libre : 3623 cm^{-1} ; liaisons intermoléculaires $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$
autres bandes : 1087 ; 1041 ; 1008 et 922 cm^{-1} .

RMN. : voir tableau III ; spectre comparé à celui du diol 4c
décrit ci-dessous : $|\Delta\tau_{\text{CH}_3-18}| = 0,12$.

Fluoro-3 β dihydroxy-5,17 β (5 α) androstane, 4c.

500 mg d'époxyside 12a, réduits 2h30mn à température

ambiante par AlLiH_4 dans l'éther anhydre, donnent 430 mg de diol 4c (Rf=0,44 H-M 60/40).

F = 215-217°

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{F}$

Calc. %

C 73,50

H 10,07

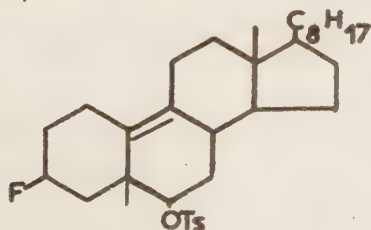
Tr.

73,03-73,13 10,17-10,16

IR. : OH libres : 3625 cm^{-1} et 3615 cm^{-1} (dilué dans CCl_4)
(spectre normal dans CHCl_3) autres bandes : 1048 ; 1000-995 ;
970 ; 961 et 952 cm^{-1} .

RMN. : tableau III.

Fluoro-3 β méthyl-5 p-toluènesulfonox-6 β Δ^9 (5 β) cholestène, 40



1g d'alcool 34, dans 30 ml de pyridine anhydre, est agité 24h. à température ambiante, en présence de 2g de chlorure de paratoluènesulfonyl.

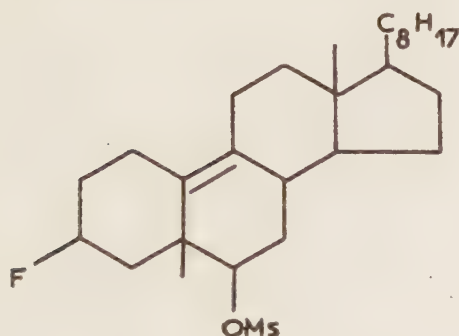
L'extraction est effectuée à l'éther

avec plusieurs lavages successifs H_2O acidulée ($\sim 2\%$ HCl) / solution saturée CO_2HNa/H_2O jusqu'à neutralité. Après séchage sur SO_4Na_2 , les éthers sont tirés sous vide dans un bain-marie tiède et du benzène anhydre est plusieurs fois ajouté et tiré sous vide, jusqu'à disparition de l'odeur de pyridine. Le produit obtenu est pur en CCM ($R_f=0,58$ H-M 80/20).

IR. : doublet caractéristique : 1187 et 1172 cm^{-1} ; massif à 1092 cm^{-1} bande moyennes à 931 et 913 cm^{-1} .

RMN. : tableau III.

Fluoro-3 β méthyl-5 méthanesulfonoxy-6 β Δ^9 (5 β) cholestène , 41 :

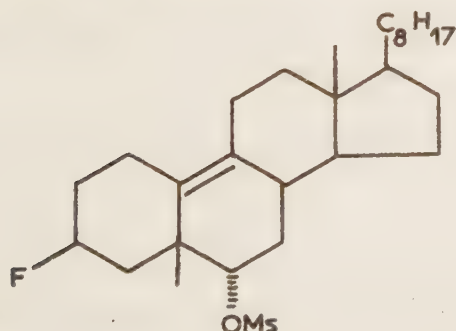


A une solution agitée de fluoroalcool 34 (1,8g), dans 20 ml de pyridine, est ajouté goutte à goutte du chlorure de méthanesulfonyle (2 ml). On laisse 2h sous agitation à température ambiante, puis on extrait selon la même technique que pour le tosylate précédent. 2,290g de mésylate pur sont ainsi obtenus ($R_f=0,47$ H-M 80/20).

IR. : bande caractéristique : 1176 cm^{-1} , autres bandes : 1004 ; 965 ; 930 ; 918 et 898 cm^{-1} .

RMN. : Tableau III.

Fluoro-3 β méthyl-5 méthanesulfonoxy-6 α Δ^9 (5 β) cholestène , 42 :



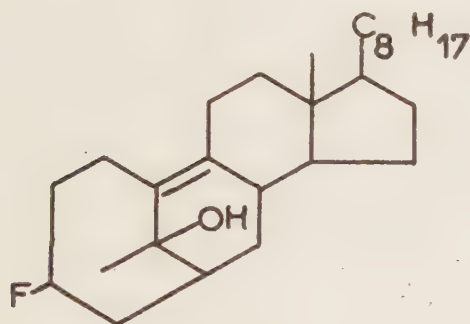
Le mode opératoire précédent est appliqué à 950 mg de fluoroalcool -6 α , 34a, pour conduire à 1,070 g de mésylate 6 α , 42. ($R_f=0,45$ H-M 80/20).

IR. : bande caractéristique : 1175 cm^{-1} autres bandes : 1108 ; 1007 ; 963 ; 941 et 914 cm^{-1} .

RMN. : Tableau III.

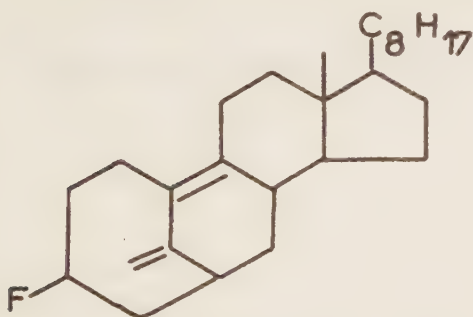
T R O I S I E M E P A R T I E.

Fluoro-3 β hydroxy-5(R) méthyl-5 abeo-4 (5:6) nor-19 Δ^9 (6 β) cholestène, 43.



750 mg de mésylate 41 sont traités 3h à reflux dans 40 ml d'acétone et 15 ml d'eau, en présence de 750 mg d'acétate de potassium. L'acétone est ensuite chassée et on extrait à l'éther selon la technique habituelle ($H_2O/Et_2O/CO_3HNa$ sat/ H_2O). Les 600 mg de produit brut sont chromatographiés sur 80 g de silice. A l'éther de pétrole, il sort 60 mg

de produit d'élimination 44. (Rf=0,81 H-M 90/10).



F = 96-97°

UV. : λ_{max} = 206 nm $\epsilon \sim 11\ 000$
 $\lambda = 215$ nm $\epsilon \sim 9\ 000$
 $\lambda = 230$ nm $\epsilon \sim 3\ 000$

<u>Analyse</u> :	$C_{27}H_{43}F$	Calc. %	C 83,87	H 11,21	F 4,91
		Tr.	83,05	11,54	4,89

IR. : bandes caractéristiques : 3072 ; 1635 ; 1005 et 896 cm^{-1}

RMN. : tableau IV

La suite de la chromatographie permet d'isoler 405 mg d'alcool réarrangé 43 pur en CCM (Rf=0,32 H-M 80/20).

UV. : $\lambda_{\max} = 206,5 \text{ nm}$

$\epsilon \sim 11\ 500.$

Analyse : $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{F}$ Calc. % C 77,97 H 10,61 F 4,25
Tr. 77,79 10,48 3,31

IR. : Acétate : 1730 cm^{-1} et 1250 cm^{-1} ; autres bandes : 1079 ; 1010 et 908 cm^{-1} .

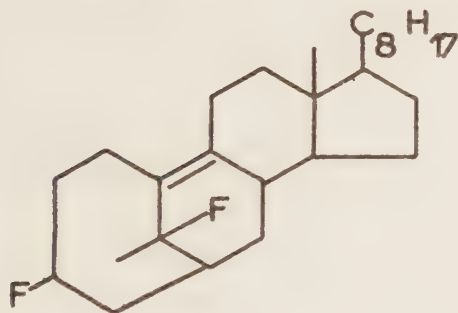
RMN. : Tableaux IV et V.

Réduction de l'acétate 45 :

480 mg d'acétate traités 45 mn à température ambiante, par LiAlH_4 dans l'éther anhydre, conduisent à 420 mg d'un alcool tertiaire identique à 43.

Difluoro-3 β , 5 méthyl-5(R) abeo-4 (5:6) nor-19 Δ^9 (6 β) cholestène 46.

500 mg de 34 sont traités par 0,5 ml de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre 5 mn à 0° . On chasse ensuite le



chlorure de méthylène sous vide, à chaud. Le produit brut huileux présentant une tache unique en CCM ($R_f=0,31$ H-100 %) est chromatographié rapidement sur 50g de silice à l'éther de pétrole léger. On obtient ainsi 420 mg de 46 pur en CCM ($R_f=0,31$ H-100 % et $R_f=0,68$ H-M 90/10 sur plaque de silice à 10 % de

NO_3Ag). Ce produit est à conserver à l'abri de l'air et de la chaleur.

$F = 51-53^\circ$.

UV. : $\lambda_{\max} = 207,5 \text{ nm}$

$\epsilon \sim 8\ 500$

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_2$ Calc. % C 79,75 H 10,91 F 9,34
Tr. 79,90 10,84 8,78

IR. : 1180 cm^{-1} ; 1110 cm^{-1} ; 1080 cm^{-1} intense ; $1036-1000 \text{ cm}^{-1}$;

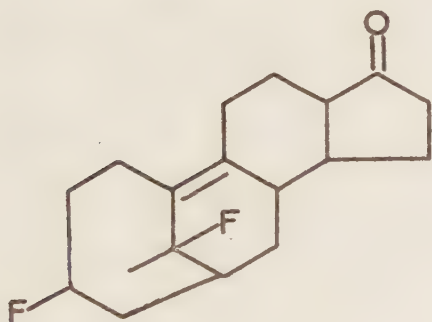
915 ; 895 et 870 cm^{-1} .

RMN. : Tableaux IV et V.

Deshydrohalogénéation du difluorure 46.

50 mg de difluorure absorbés sur colonne d'alumine, activité II-III, ne sont élués, à l'éther de pétrole, qu'au bout de 4h. On obtient ainsi 35 mg d'un produit identique à 44.

Difluoro-3 β , 5 méthyl-5 (R) abeo-4 (5:6) nor-19 Δ^9 (6 β) androsténone-17 , 47.



600 mg de 35 sont traités par la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine comme précédemment. Le brut est chromatographié sur 50 g de silice au mélange éther de pétrole-éther 75/25 ; on obtient 560 mg de 47 pur en CCM ($R_f=0,48$ H-M 60/40).

$F = 137-138^\circ$

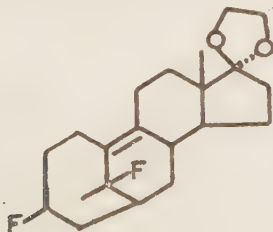
UV. : $\lambda_{\text{max}} = 207,5 \text{ nm}$ $\epsilon = 9500$.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O F}_2$; Calc. % C 73,99 H 8,50 F 12,32
Tr. 73,93 8,68 11,46

IR. : bande carbonyle : 1740 cm^{-1} ; autres bandes ; 1183 ; 1078 ; 1061 ; 1039 ; 1000 ; 915 ; 897 et 870 cm^{-1} .

RMN. : Tableau IV.

Difluoro-3 β , 5 méthyl-5 (R) abeo-4 (5:6) éthylènedioxy-17,17 Δ^9 (6 β) androstène , 47a.



200 mg de 33b sont traités par la trifluoro-1,1,2, chloro-2 triéthylamine dans CH_2Cl_2 anhydre comme précédemment. Par chromatographie rapide du brut sur

15 g de silice à l'éther de pétrole-éther 75/25, on obtient 197 mg d'un produit visqueux incolore commençant à cristalliser dont une CCM montre qu'il contient une trace d'un composé légèrement moins polaire ($R_f=0,70$ alors que le produit principal présente un R_f égal à 0,65 H-M 60/40). Un spectre infra rouge du mélange montre une faible bande C=O qui correspond certainement au composé réarrangé et décétalisé dans le milieu réactionnel acide et sur colonne de silice, 10b. Par cristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 47a pur, cristallisé en aiguilles.

$F = 103-103,5^\circ$ (recrist. Et.de Pet.).

UV. : $\lambda_{\max} = 208 \text{ nm}$ $\epsilon = 10\ 000$

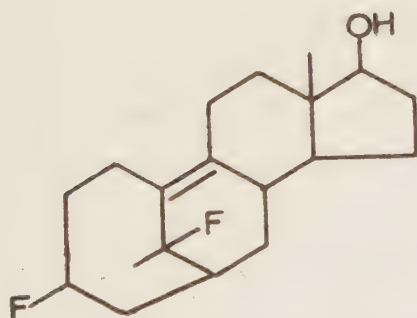
Analyse : $C_{21}H_{30}O_2F_2$ Calc. % C 71,56 H 8,58 F 10,78
Tr. 71,27 8,44 10,80

IR. : 1300 ; 1173 ; 1137 ; 1110 ; 1090 ; 1077 ; 1035 ; 1003 ; 945 ; 912 ; 905 et 870 cm^{-1} .

RMN. : Tableau IV.

47a conduit, après décétalisation, à reflux 30 mm, dans le méthanol en présence d'eau et d'acide sulfurique à la cétone 47.

Difluoro-3 β , 5 méthyl-5 (R) abeo-4 (5:6) Δ^9 (6 β) androsténol-17
47b.



La réduction habituelle par $LiAlH_4$ de la fonction cétone en 17 de 47 conduit à l'alcool correspondant 47b. ($R_f=0,52$ H-M 60/40).

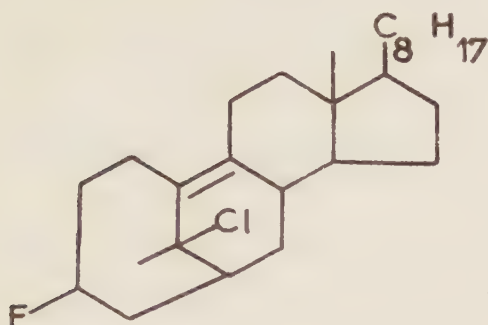
$F = 37-40^\circ$ (mousse).

UV. : $\lambda_{\max} = 207 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 8\ 500$.

Analyse : $C_{19}H_{28}OF_2$: Calc. % C 73,51 H 9,09 F 12,24
Tr. 73,24 9,25 12,22

IR. : OH libre : 3625 cm^{-1} ; faibles liaisons inter. $\sim 3480 \text{ cm}^{-1}$; autres bandes : 1340 ; 1238 ; 1175 ; 1114 ; 1081 ; 1005 ; 915 ; 902 ; 875 et 802 cm^{-1} .

Fluoro-3 β chloro-5 (R) méthyl-5 abeo-4 (5:6) Δ^9 (6 β) cholestène , 48.



800 mg d'alcool- β 34 sont mis en présence de 0,6 ml de chlorure de thionyle dans 20 ml de CH_2Cl_2 anhydre, à 0°. La réaction dure 3 heures, le mélange, noirci, est évaporé à sec, au rotavapor, sous vide et à température ambiante. Une CCM montre qu'il reste très peu d'alcool inchangé et qu'il n'y a pas eu formation de méthène 44.

Le seul produit formé ($R_f=0,87$ H-M 80/20) est isolé par filtrage rapide sur entonnoir avec alumine (activité II-III).

Le composé 48 obtenu pur donne un précipité blanc dans une solution méthanolique de NO_3Ag à 2 %.

F = produit visqueux.

UV. : $\lambda_{\text{max}} = 208 \text{ nm}$ $\epsilon = 9\,000$

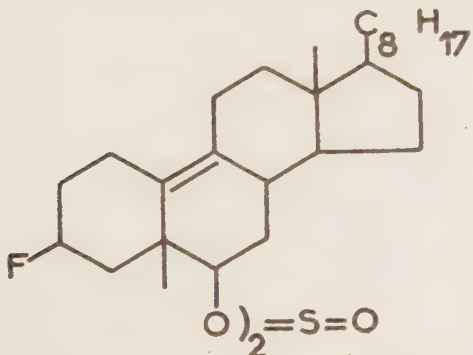
<u>Analyse</u> :	$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl F}$	Calc. %	C	76,65	H	10,48	Cl	8,38
		Tr.		77,03		10,46		8,17

IR. : bandes faibles : 1167 ; 1116 ; 1060 et 1002 cm^{-1} .

RMN. : Tableau IV.

Par adsorption sur colonne de silice ou d'alumine, 48 donne le fluorure méthénique 44.

La même réaction effectuée dans l'éther anhydre, à la même température, suivie en CCM, montre qu'il se forme peu de chlorure 48 accompagné d'une forte proportion de fluorure méthénique 44, ce que confirme une chromatographie.



L'alcool β (500 mg) traité par SOCl_2 (0,25 ml) dans 10 cc de pyridine anhydre, conduit en 10 mn au diester sulfonique 48a, accompagné de traces de dérivé méthénique 44. Après extraction, une recristallisation du brut dans le système éther/éther de pétrole

conduit à 320 mg de 48a pur en CCM (Rf=0,59 H-M 95/5).

F = 203-205°

UV. : $\lambda_{\max} = 204 \text{ nm}$

ϵ = non mesurable (produit insoluble dans l'éthanol 95).

Analyse : $\text{C}_{54}\text{H}_{88}\text{O}_3\text{F}_2\text{S}$ Calc. % C 77,13 H 10,37
Tr. 76,61 10,39

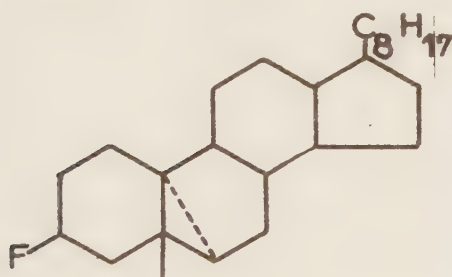
IR. : (CHCl_3) ; bande caractéristique : 1170 cm^{-1} ; autres bandes : 1001 ; 965 ; 929 ; 912 et 895 cm^{-1} .

RMN. : 9,20 (CH_3 -18) ; 8,79 (CH_3 -19 élargi) ; ~5,69 (H-6 α indiscernable). d. 5,12 ($J_{\text{HF}}=50$; L=8 ; H-3 α).

Réduction du mésylate-6 β :

880 mg de mésylate 41 sont réduits à reflux dans l'éther anhydre par LiAlH_4 , 4h. L'extraction conduit à 685 mg d'un mélange de 3 fluorures visibles (Rf=0,61, 0,28 et 0,13 H-100) en CCM à 10 % de NO_3Ag . Plusieurs chromatographies successives sur SiO_2 à l'éther de pétrole permettent d'isoler 155 mg du 1er produit (Rf=0,61) , 50 :

F = 46-49°



UV. : $\lambda_{\max} 207 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 500$

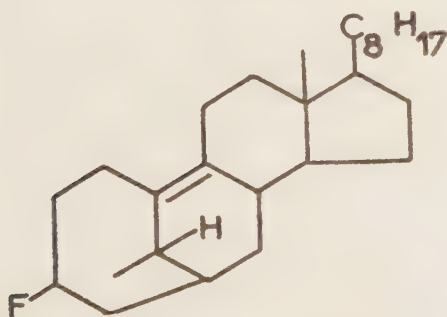
Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{F}$:

Calc. % C 83,44 H 11,67 F 4,89
Tr. 83,05 11,68 5,15

IR. : 1023 ; 1002 ; 957 et 908 cm^{-1} .

RMN. : tableaux IV et V.

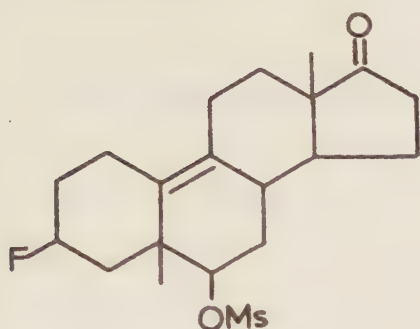
On isole ensuite 355 mg d'un mélange composé d'environ 50 % de 44 et 50 % de 49 [dosé par RMN-49 = 9,20 (CH_3 -18) ; ~8,83 (CH_3 -19 très déformé, confondu avec le massif méthylénique) ; d.5,23 ($J_{\text{HF}} \sim 46$, H-3 α peu visible)].



UV. du mélange : $\lambda_{\max} \sim 207,5$ $\epsilon \sim 8000$

IR. du mélange : semblable au spectre de 44, mais les bandes sont élargies et déformées.

Fluoro-3 β méthyl-5 méthanesulfony-6 Δ^9 (5 β) androsténone-17, 41a.



Traiter l'alcool 35 comme l'alcool 34 par le chlorure de méthanesulfonyle. On obtient le mésylate 41a (Rf=0,58 H-M 60/40).

IR. : 1739 cm^{-1} ; 1337 ; 1176 ; 1062 ; 1003 ; 959 ; 933 ; 918 et 897 cm^{-1} .

Réduction.

860 mg de ce mésylate sont portés à reflux dans Et_2O anhydre, 2h, avec LiAlH_4 (~ 400 mg). L'extraction donne 653 mg de produit brut, dont une CCM (H-M 80/20) montre qu'il est constitué de trois produits hydroxylés dont un méthénique (vérifié par IR) de Rf $\sim 0,36$.

Un essai de chromatographie sur silice à l'éther de pétrole-éther 96/4 est négatif.

Le mélange est alors acétylé une nuit, avec 7 ml de Ac_2O dans 10 ml de pyridine anhydre.

Un nouvel essai de chromatographie est négatif.

Les 330 mg d'acétates récupérés sont traités par l'acide p.nitroperbenzoïque, ce qui conduit à un mélange (360 mg) d'époxydes (Rf $\sim 0,31$ H-M 90/10) et d'acétate cyclopropanique n'ayant pas réagi (Rf=0,50 H-M 90/10). Une chromatographie sur 40g de

silice, à l'éluant Et.Pet- Et_2O 95/5, permet d'isoler 115 mg de 51 pur en CCM (Rf=0,44 H-M 80/20).

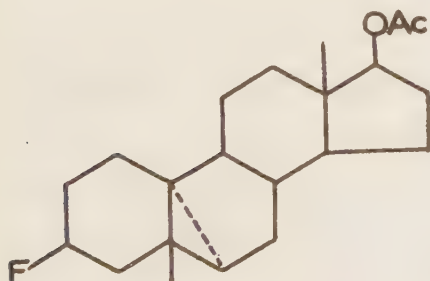
F = 74-77°

UV. : $\lambda_{\text{max}} \sim 204 \text{ nm}$ $\epsilon \sim 500$

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{F}$

Calc. % C 75,41 H 9,34

Tr. 74,66 9,31



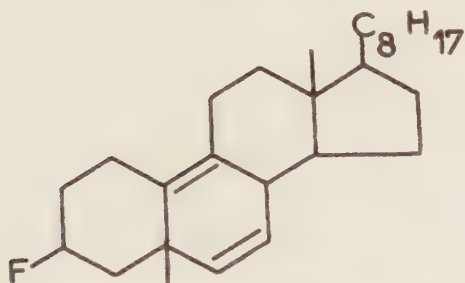
IR. : Acétates : 1737 ; 1248 et 1041 cm^{-1} ; autres bandes moins intenses : 1140 ; 1088 ; 1004 ; 975 ; 945 et 914 cm^{-1} .

RMN. : tableau IV

Hydrolyse du mésylate-6 α 42.

La technique utilisée est la même que celle utilisée pour les mésylates β . L'évolution de la réaction est suivie en CCM. Il faut 110 à 120h pour que la disparition du mésylate soit quasi complète (se reporter à la partie théorique).

La chromatographie est effectuée sur colonne de silice.



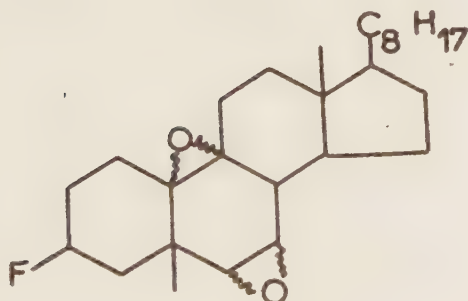
RMN. de 52 : (CCl₄) : 9,19 (CH₃-18) ; 8,80 (L~4,5 ; CH₃-19) ; d. 5,19 (J_{HF}=50 , L~9 ; H-3 α) ; s. 4,68 (L~2 ; H-6 et H-7 ; 4,62 τ dans CDCl₃).

52 époxydé par l'acide p.nitroperbenzoïque conduit au diépoxyde 52a :

F = 159-160°

Analyse : C₂₇H₄₃O₂F

Calc. %	C	77,46	H	10,35	F	4,54
Tr.		76,68		10,36		4,23



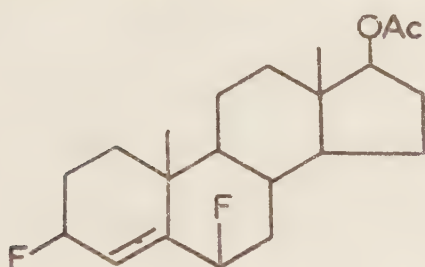
RMN. : (CCl₄) : 9,22 (CH₃-18) ; 8,76 (L~5Hz ; CH₃-19) ; d. 5,05 (J_{HF}=50 , L~7,5 H-3 α) ; système AB à 7,40 (J_{AB}=4,5 , | $\nu_A - \nu_B$ | = 18Hz , H-6 et H-7).

Réduction du mésylate-6 α , 42.

Même technique que pour les autres réductions de mésylates (se reporter à la partie théorique, fin du chapitre, pour l'étude des produits obtenus).

Q U A T R I E M E P A R T I E

Difluoro-3 β , 6 β acétoxy-17 β Δ^4 androstène . 53.



Traiter le difluoroalcool 23a par le chlorure de thionyle dans la pyridine anhydre à 0°. La réaction est immédiate et une extraction habituelle permet d'isoler 53 pur (Rf=0,58 H-M 80/20).

F = 86-88°

<u>Analyse</u> : C ₂₁ H ₃₀ O ₂ F ₂	Calc. %	C	71,56	H	8,58	F	10,78
	Tr.		71,20		8,41		11,18

IR. : Acétate : 1736 et 1242 cm⁻¹ ; autres bandes : 1038 ; 1010 et 997 cm⁻¹. Multiples bandes peu intenses : 980-830 cm⁻¹.

RMN. : 9,16 (CH₃-18) ; d.8,80 (J_{HF} = 2Hz , CH₃-19) ; 7,98 (CH₃ du 17 β -OAc) ; t.~5,40 (H-17 α , interfère avec $\frac{1}{2}$ signaux des H-3 α et H-6 α) ; doublet.~5,12 (J_{HF} = 49 ; J_{HH}~2,3 , H-6 α) ; d.~5,08 (J_{HF} proche de 50, signaux indiscernables, H-3 α) ; double q. 4,28 (J_{HF-3 β} = 12,8 ; J_{HF-6 β} = 4,5 ; J_{H H-3 α} ~ 2 ; J_{HH6 α} < 1Hz , H-4 vinylique).

B I B L I O G R A P H I E

- 1) L.F. FIESER et M. FIESER, "Steroids", Reinhold Publishing Corp., New-York, London, (1959) p.314.
- 2) E.M. KOSOWER et S. WINSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4347.
- 3) M.S. PATEL et W.J. PEAL, J. chem. Soc., 1963, 1544.
- 4) L.J. BELLAMY, "The infrared spectra of Complex Molecules", London : Methuen and Co. LTD, 1958, p.17,24,29.
- 5) C.W. SHOPPEE et G.H.R. SUMMERS, J. chem. Soc., 1957, 4813.
- 6) E.M. KOSOWER et S. WINSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4354.
- 7) R.L. PRUETT, J.T. BARR, K.E. RAPP, C.T. BAHNER, J.D. GIBSON et R.H. LAFFERTY Jr, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3646.
- 8) D.E. AYER, Tetrahedron Letters., 1962, 23, 1065.
- 9) L.H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, D. CUADRIELLO et A.D. CROSS, J. Org. Chem., 1964, 29, 2187.
- 10) L.H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, I. DELFIN, R. GREZEMKOVSKY et A.D. CROSS, J. org. Chem., 1965, 30, 4160.
- 11) M. MOUSSERON-CANET et J.C. LANET, Bull. Soc. chim., 1969, à paraître.

- 12) N.L. WENDLER dans "Molecular Rearrangements", Part 2,
P. de MAYO, Interscience Publishers, New-York, 1964, p.1075.
- 13) S. WINSTEIN et A.H. SCHLESINGER, J. amer. chem. Soc.,
1948, 70, 3528.
- 14) N.G. GAYLORD, "Reduction with complex metal hydrides",
Interscience Publishers, Inc., New-York, LTD, LONDON,
1956, p. 870.
- 15) J. TADANIER, J. org. Chem., 1966, 31, 2124.
- 16) J. TADANIER, J. org. Chem., 1966, 31, 3204.
- 17) M. MOUSSERON-CANET et J.L. BORGNA, Bull. Soc. Chim.,
1968, à paraître.
- 18) M. MOUSSERON-CANET et J.C. GUILLEUX, Bull. Soc. Chim.,
1966, 12, 3853.
- 19) J.C. GUILLEUX, Thèse Montpellier, 1966.
- 20) C.W. SHOPPEE et R. LACK, J. chem. Soc., 1960, 4864.
- 21) A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3206.
- 22) A.S. HALLSWORTH et H.B. HENBEST, J. chem. Soc., 1957, 4604.
- 23) R.F. HIRSCHMANN, R. MILLER, J. WOOD et R.E. JONES,
J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4956.
- 24) J. FRIED et E.F. SABO, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1130.
- 25) A. BOWERS et H.J. RINGOLD, Tetrahedron, 1958, 3, 14.
- 26) H.B. HENBEST et T.I. WRIGLEY, J. chem. soc., 1957, 4765.
- 27) J.C. LANET, Thèse Montpellier, 1968.
- 28) A. NICKSON, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 243.

- 29) L.J. BELLAMY, "The infrared spectra of Complex Molecules", London, Methuen and Co. LTD, 1958, p. 329.
- 30) a) M. MOUSSERON-CANET et J.C. BRIAL, Bull. Soc. chim., 1966, 12, 3867.
b) M. MOUSSERON-CANET et J.C. BRIAL, Bull. Soc. chim., 1966, 9, 2712 et 2713.
- 31) L.F. FIESER et S. RAJAGOPALAN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3938.
- 32) T. WESTPHALEN, Ber., 1915, 48, 1064.
- 33) H. LETTRE et M. MULLER, Ber., 1937, 70, 1947.
- 34) a) M. DAVIS et V. PETROW, J. chem. Soc., 1949, 2873.
b) M. DAVIS et V. PETROW, J. chem. Soc., 1950, 1185.
c) B. ELLIS et V. PETROW, J. chem. Soc., 1952, 2246.
- 35) P. BLADON, H.B. HENBEST et G.W. WOOD, J. chem. Soc., 1952, 2737.
- 36) J.S. MIHINA, J. org. Chem., 1962, 27, 2807.
- 37) J.W. BLUNT, A. FISHER, M.P. HARTSHORN, F.W. JONES, D.N. KIRK et S.W. YOONK, Tetrahedron., 1965, 21, 1567.
- 38) A. FISCHER, M.J. HARDMAN, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK et A.R. THAWLEY, Tetrahedron, 1967, 23, 159.
- 39) H. AEBLI, C.A. GROB et E. SCHUMACHER, Helv. chim. Acta., 1958, 41, 774.
- 40) D.N. JONES et D.H.R. SUMMERS, J. chem. Soc., 1959, 2594.
- 41) C.R. NARAYANAN et K.N. IYER, Tetrahedron Letters., 1966, 285.
- 42) M. MOUSSERON-CANET et J.C. GUILLEUX, C.R. Acad. Sci., 1966, 262, 509.

- 43) C.R. NARAYANAN et K.N. IYER, Tetrahedron Letters., 1966, 5695.
- 44) J.C. GUILLEUX et M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. chim., 1967, 1, 24.
- 45) A. BOWERS, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES et A.J. LEMIN., J. chem. Soc., 1953, 2548.
- 46) A. LARDON et R. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta., 1958, 41, 904.
- 47) A.R. DAVIES et G.H.R. SUMMERS, J. chem. Soc., 1966, 1010.
- 48) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Tetrahedron, 1966, 22, 2523.
- 49) Y. PIETRASANTA, Thèse Montpellier, 1966.
- 50) J.C. BRIAL et M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. chim., 1968, 8, 2321.
- 51) J. PARELLO, Bull. Soc. chim., 1964, 2033.
- 52) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, illustrations from the Steroids Field Holden-Day, Inc., " 1964, p. 53.
- 53) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, idem., p. 50.
- 54) G. ARANDA, J. JULLIEN et J.A. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1966, 2850.
- 55) K.L. WILLIAMSON, YUAN-FANG LI, F.H. HALL et S. SWAGER, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 5678.
- 56) R.J. CUSHLEY, J.F. CODINGTON et J.J. FOX, Canad. J. Chem., 1968, 46, 1131.
- 57) L.D. HALL et J.F. MANVILLE, Chem. and Ind., 1965, 991.

- 58) M. FOSSET et A. CRASTES de PAULET, Bull. Soc. Chim. Biol., 1967, 49, 1083.
- 59) HUANG-MINLON, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2487.
HUANG-MINLON, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3301.
- 60) H.H. SZMANT, Angew. Chem., 1968, 7, 120.
- 61) L.F. FIESER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1945.
- 62) C.D. DJERASSI, O. HALPERN, G.R. PETTIT et G.H. THOMAS, J. org. Chem., 1959, 24, 1.
- 63) L. CAGLIOTI et P. GRASSELLI, Chem. and Ind., 1964, 153.
- 64) L. CAGLIOTI et M. MAGI, Tetrahedron, 1963, 19, 1127.
- 65) Y.F. SHEALY et R.M. DODSON, J. org. Chem., 1951, 16, 1427.
- 66) M. MOUSSERON-CANET et J.C. BRIAL, Bull. Soc. Chim., à paraître.
- 67) R. FRAISSE-JULLIEN et N. THOI-LAI, Bull. Soc. chim., 1967, 10, 3904.
- 68) S.B. LAING et P.J. SYKES, J. chem. Soc., (C), 1968, 421.
- 69) J.A. BERSON, Carbonium ion rearrangements in bridged systems dans "Molecular Rearrangements", Part I, P. de MAYO, Interscience Publishers, New-York, 1963.
- 70) G.D. SARGENT, Quart. Rev., 1966, 20, 301.
- 71) J. JACQUES, H. KAGAN, G. OURISSON, S. ALLARD et W. KLYNE, Constantes sélectionnées, Pouvoir Rotatoire Naturel, Ia stéroïdes, tables de Constantes U.I.C.P.A., Pergamon Press, 1965.
- 72) R.S. CAHN, C.K. INGOLD et V. PRELOG, Experientia., 1956, 12, 81.

- 73) S.B. LAING et P.J. SYKES, J. chem. Soc., 1968 (c), 653.
- 74) F. CROUZET, Thèse Montpellier., 1967, p. 23.
- 75) L.H. MEYER et H.S. GUTOWSKY, J. phys. Chem., 1953, 57, 481.
- 76) F.A. BOVEY, E.W. ANDERSON, F.P. HOOD et R.L. KORNEGAY, J. chem. Phys., 1964, 40, 3099.
- 77) L. PIERCE et R. NELSON, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 216.
- 78) J.A. POPLE, Mol. Phys., 1958, 1, 216.
- 79) H.M.Mc. CONNELL et C.A. REILLY et A.D.Mc LEAN, J. chem. Phys. 1956, 24, 479.
- 80) J. FRIED et E.F. SABO, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1455.
- 81) M. KARPLUS, J. chem. Phys., 1960, 33, 1842.
- 82) J. CUSHLEY, I. WEMPEN, J.S. FOX, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 709.
- 83) M. TAKAHASHI, D.R. DAVIS et J.D. ROBERTS, J. amer. chem. Soc. 1962, 84, 2935.
- 84) A.D. CROSS et P.W. LANDIS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1736.
- 85) A.D. CROSS et P.W. LANDIS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4005.
- 86) A.D. CROSS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4011.
- 87) G. FILIPOVICH et G.V.D. TIERS, J. phys. Chem., 1959, 63, 761.
- 88) J. JULLIEN, J.A. MARTIN et R. RAMANADIN, Bull. Soc. Chim, 1964, 171.

- 89) M. MOUSSERON-CANET et F. CROUZET, Bull. Soc. chim., 1968, 3023.
- 90) J.A. MARTIN, M. CHAUVIN et J. LEVISALLES, Tetrahedron Letters., 1966, 25, 2879.
- 91) J. JONAS, A. ALLERHAND et H.S. GUTOWSKY, J. chem. Phys., 1965, 42, 3396.
- 92) R.F. MERRITT et T.E. STEVENS, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 1823.

T A B L E d e s M A T I E R E S.

. INTRODUCTION	1
CHAPITRE I.	
. Introduction du fluor dans les stéroïdes	3
I. Préparation des 3 β -fluorostéroïdes	4
1°/ Réarrangement des cyclo-3 α , 5 hydroxy-6 β (5 α) cholestane et androstanone-17 par l'acide fluorhydrique	4
2°/ Action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine sur les stérols	6
3°/ Comparaison des deux méthodes : "l'inter- médiaire homoallylique ponté"	9
II. Introduction du fluor en 6	11
1°/ Epoxydation de la double liaison 5-6	11
2°/ Ouverture trans diaxiale des époxydes 5-6 par l'acide fluorhydrique	12
III. Fluoro-3 β hydroxy-5 acétoxy-6 β (5 α) stéroïdes	16
CHAPITRE II.	
. Transposition de Westphalen	18
I. Mécanisme et influence des substitutions en 3 et 6	20
II. Réarrangement de Westphalen des stéroïdes fluorés	23
1°/ Dérivés 6 β -fluorés et 3 β , 6 β difluo- rés.	23
2°/ Dérivés 3 β monofluorés	24
3°/ Identification des composés et étude confor- mationnelle	26

III. Dérivés de Westphalen sans substituant en 6	42
1°/ Méthodes négatives	43
2°/ Réduction de la tosylhydrazone en 6	45
3°/ Réduction des dérivés sulfonylés en 6	48

CHAPITRE III.

. Nouveau réarrangement des dérivés 3 β fluorés "de Westphalen"	50
I. Solvolysé des esters sulfoniques.	52
1°/ Hydrolyse du mésylate-6 β	52
2°/ Acétolyse du mésylate-6 β	55
II. Action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine et du chlorure de thionyle sur l'hydroxyle -6 β	57
III. Réduction des esters sulfoniques 6 β	62
IV. Mécanisme et discussion du nouveau réarrangement - Nomenclature	64
V. Réactions avec les hydroxyles et mésylates 6 α	73

CHAPITRE IV.

. Stéroïdes fluorés en résonance magnétique nucléaire	75
I. Résonance Magnétique Nucléaire du proton dans les molécules fluorées	76
1°/ Proton et fluor géminés	76
2°/ Proton et fluor vicinaux	77
3°/ Couplages à longue distance	78
II. Résonance Magnétique Nucléaire du ^{19}F	83
1°/ Technique des mesures	83
2°/ Glissements Chimiques	83
3°/ Forme des signaux et couplages	84

. CONCLUSION	87
. Indications générales et abréviations	88
. Partie Expérimentale	90
Première partie	91
Deuxième partie	106
Troisième partie	118
Quatrième partie	127
. Bibliographie	128

DEUXIEME THESE.

ELECTROCHIMIE ET CATALYSE HETEROGENE .

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

